

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931. — N° 1

Contribution à l'étude de la
SYNTHALINE
dans le traitement du Diabète

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 octobre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond RIZARD

PHARMACIEN DES HOPITAUX

Né le 7 septembre 1893, à Paris



LYON

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

3, Avenue de la Bibliothèque

1930

Contribution à l'étude de la

SYNTHALINE

dans le traitement du Diabète

Contribution à l'étude de la
SYNTHALINE
dans le traitement du Diabète

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 octobre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond RIZARD

PHARMACIEN DES HOPITAUX

Né le 7 septembre 1893, à Paris



LYON

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

3, Avenue de la Bibliothèque

1930

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. PIC
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements.....	{	TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie		BRETIN
Histologie		GUIART
Physiologie		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales.....		DOYON
Anatomie pathologique.....		FROMENT
Chirurgie opératoire.....		CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		FAVRE
Médecine légale.....		PATEL
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique		ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie		COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie		SAVY
		LEULIER
		PIERY



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de : Pathologie externe.....	MM.	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....		CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie-topographique	MM.	THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....		RHENTER
Chirurgie expérimentale		TAVERNIER
Applications du radium		NOGIER
Stomatologie		TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
SARVONAT	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
RHENTER	DUFOURT	GATE	GUILLEMINET
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
CHALIER (André)	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU, ch.

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, *Président*; MOREL, *Assesseur*
MM. CADE, *Professeur* et SARVONAT, *Agrégé*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SŒUR

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE LYON
MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse et nous a donné une preuve de confiance en nous choisissant comme chef de laboratoire. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Il fut notre maître dès le début de nos études pharmaceutiques. En toutes circonstances il nous a encouragé et aidé de ses conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADE

MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance et nous a ainsi permis d'achever ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVONAT

Qui a bien voulu nous proposer ces recherches thérapeutiques et dont l'érudition ainsi que les talents bibliographiques nous ont été d'un précieux secours.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Parmi les nombreux troubles morbides qui s'abattent sur l'organisme humain à tous les moments de l'existence, mais particulièrement dans la seconde moitié de la vie, le diabète sucré tient une des premières places, sinon par sa gravité, du moins par sa fréquence.

Les statistiques résultant de l'observation courante dans les milieux hospitaliers, et surtout en dehors d'eux, montreraient facilement qu'une telle affirmation n'a rien d'exagéré à l'heure actuelle, car cette grave affection devient de plus en plus fréquente depuis quelques années. Elle semble, dans une certaine mesure, suivre les progrès de cet autre fléau beaucoup plus redoutable, mais tout aussi mystérieux : le cancer.

L'un et l'autre paraissent accompagner la civilisation et participent à cette revanche que la nature prend sur l'être humain lorsqu'il veut trop s'éloigner d'elle. La vie urbaine, avec toutes les intoxications qu'elle transmet à l'organisme, la prédominance du travail intellectuel sur l'exercice physique, qui convient mieux à l'homme, la fatigue excessive imposée au système nerveux par les soucis, par la tension d'esprit, par les plaisirs de la cité,

toutes ces acquisitions de la vie moderne ont été invoquées par les cliniciens en faveur de l'étiologie du diabète. Tous ont remarqué que cette vie malsaine, accumulée par plusieurs générations, fournit un grand nombre de diabétiques. S'ils font jouer un rôle important aux intoxications aiguës ou chroniques et surtout aux auto-intoxications, ils accordent à l'hérédité la part la plus considérable.

La suralimentation, jointe à la vie sédentaire, favorise l'éclosion du diabète, surtout lorsque cette hygiène défectueuse se perpétue d'une génération à l'autre. Elle aboutit, très souvent du moins, à l'obésité, et en Amérique, Friedenwald et Morisson, après avoir établi une importante statistique, ont constaté, chez 68 % des obèses, une diminution de la tolérance vis-à-vis des hydrates de carbone.

Katsch, en Allemagne, a repris la notion des diabètes secondaires aux affections cholécystiques, très en honneur en Amérique. La suite de l'évolution serait la suivante : cholécystite chronique, insuffisance pancréatique légère, diabète sucré. L'auteur se fonde sur la fréquence avec laquelle on rencontre la cholélithiase chez les diabétiques, lorsqu'on la recherche par la radiographie et par le tubage duodénal.

Naturellement, la syphilis est parfois mise en cause : « Pensons-y souvent », disent les plus désabusés. Le tréponème compte tant de méfaits à son actif qu'on peut bien lui en attribuer un de plus, au moins provisoirement.

Le bacille de Koch mérite davantage d'être accusé. La tuberculose joue incontestablement le rôle d'une cause, sinon efficiente, du moins prédisposante.

Sans qu'on puisse invoquer spécialement l'une des raisons précédentes, certaines races, et en particulier les Israélites, semblent prédisposées au diabète ; presque tous les auteurs l'affirment et, chose curieuse, bien peu invoquent la consanguinité.

Mais l'ensemble des remarques unanimes ne s'étend guère plus loin. En réalité, l'étiologie et la pathogénie du diabète sont encore à peu près inconnues.

L'affection est pourtant l'une des plus anciennement classées par les médecins : Galien la définissait déjà une diarrhée urineuse. Le nombre des recherches qu'elle a suscitées est considérable. Chaque époque apporte d'importants travaux sur la question. Presque tous les grands noms de la médecine et de la physiologie sont mêlés à l'histoire du diabète.

Cette somme d'efforts séculaires n'a pas été vaine, elle a abouti à de sérieuses connaissances sur le mécanisme chimique et biologique de la nutrition à l'état physiologique comme à l'état pathologique, mais la cause réelle et le mécanisme intime de la mystérieuse maladie restent encore dans le domaine des hypothèses.

Cette ignorance sur la nature d'un ennemi, nous défend-elle de le combattre, ou du moins d'essayer ? Ce serait bien mal connaître l'homme de science et le médecin (qui souvent ne font qu'un) que de croire à une telle absence de réaction. L'histoire des conquêtes scientifiques suffirait à nous prouver le contraire. Pasteur, pour ne citer que le plus grand parmi les savants et les bienfaiteurs de l'humanité, n'avait pas isolé l'agent de la rage (et l'on n'est guère plus avancé aujourd'hui) lorsqu'il a réussi à transformer le virus rabique en un vaccin d'une mer-

veilleuse efficacité. Pour le diabète, les recherches thérapeutiques ont accompagné et même précédé toutes les autres : la médecine est souvent contrainte à cet illogisme, car les malades réclament avant tout la guérison. Les résultats obtenus sont encore bien éloignés de la perfection, et pendant longtemps les progrès réalisés ont été aussi restreints dans le domaine thérapeutique que dans le domaine pathogénique. Le régime était et se trouve toujours à la base du traitement. S'il est indispensable, il n'est pas toujours suffisant, mais il est toujours pénible, et la volonté des malades est loin d'être proportionnée à la gravité de leur état. Pour y remédier, l'arsenal médicamenteux a été largement mis à contribution. Jusqu'à ces dernières années on a puisé au hasard, sans autre guide que l'empirisme le plus pur accompagné parfois d'hypothèses chimiques assez simplistes (permanganate de potasse, dans le but de comburer le glucose directement ou par action catalytique).

Dans l'état des connaissances, la médication symptomatique pouvait seule être envisagée. Peu de médicaments ont été reconnus efficaces : quelques-uns comme l'antipyrine, l'opium, les bromures, la santoline, avaient une action réelle sur les symptômes les plus apparents : la glycosurie et la polyurie, mais leur influence sur la glycémie était presque nulle, et leur emploi présentait des inconvénients sérieux. Les alcalins et surtout le bicarbonate de soude offraient plus d'avantages, et l'efficacité des cures hydrominérales est réelle, surtout si le séjour à Vichy ou autres stations s'accompagne d'un régime et d'une hygiène convenables.

Ces quelques médicaments retenus par une longue ex-

périence étaient bien décevants : très souvent inefficaces dans le diabète grave, toujours impuissants dans la complication la plus redoutable : le coma diabétique.

Ces médiocres résultats thérapeutiques avaient pour cause certaine le manque absolu de données pathogéniques. Les recherches basées sur les acquisitions scientifiques du siècle dernier (fonction glycogénique du foie, rôle de la sécrétion interne du pancréas) pouvaient seules fournir un médicament plus efficace. Soupçonnée et recherchée depuis longtemps, l'Insuline fit son apparition en 1922. La brillante découverte des auteurs canadiens suscita un enthousiasme universel ; la récompense légitime accordée aux travaux de Banting et Best, la publicité qui en résulta, donnèrent aux médecins, et presque aussitôt aux malades, l'espoir que le remède curatif du diabète existait enfin.

C'était trop demander ; après avoir piétiné pendant des années et même des siècles, on ne pouvait guère atteindre le but d'un seul coup. La valeur du médicament nouveau était cependant considérable, et l'expérience des huit années qui viennent de s'écouler n'a fait que la confirmer. C'est le plus grand succès enregistré par l'opothérapie, c'est le meilleur résultat d'ordre pratique obtenu dans ce domaine depuis les travaux de Brown Séquard sur les sécrétions internes. Si l'Insuline ne fait pas disparaître définitivement le diabète, elle permet du moins de parer aux accidents les plus graves et avant tout au coma diabétique. Elle remédie temporairement aux troubles du métabolisme causés par la maladie : tant que la médication est suivie, l'acétonurie disparaît (sauf de rares exceptions), la glycosurie diminue dans des proportions con-

sidérables, souvent tombe à zéro et dans bien des cas la glycémie est ramenée au voisinage du taux normal, les tissus reprennent leur vitalité et peuvent se défendre contre l'infection et par suite les interventions chirurgicales peuvent avoir lieu impunément. Ces résultats sont fort appréciables et l'Insuline rend à la médecine comme à la chirurgie les plus réels services. Elle est particulièrement indiquée dans les diabètes graves (diabète avec dénutrition de Marcel Labbé ou diabète consomptif de Rathery), avec tendance à l'acidose et surtout dans les complications infectieuses (névrites, anthrax, pneumonie, suppuration, gangrène).

Dans les diabètes légers bien supportés, elle n'est pas utile lorsqu'un régime convenable, sans réduction hydrocarbonée excessive, suffit à maintenir un bon état général. Mais faut-il encore suivre le régime qui constitue une privation bien pénible, surtout pour un Français habitué depuis l'enfance à manger du pain à discrétion ; la suppression des sucreries est mieux acceptée ; quant au pain de gluten c'est un *ersatz* qui remplace bien mal l'aliment national. Lorsque l'acidose fait son apparition ou simplement lorsque la glycosurie réapparaît, il faut ajouter aux pénibles restrictions alimentaires, les piqûres quotidiennes d'Insuline et sans espoir de voir cesser cette médication, ce qui fait dire aux amateurs de paradoxe que ce médicament onéreux ne fait que prolonger le supplice.

C'est pourquoi il était intéressant de trouver un produit qui possède l'heureuse action hypoglycémiante de l'Insuline, sans en avoir les deux grands inconvénients. L'impossibilité d'utiliser l'Insuline par voie buccale,

d'autre part son prix élevé, presque prohibitif dans certains cas, ont beaucoup contribué à discréditer cette substance naturelle, non pas auprès des médecins qui lui attribuent des vertus de plus en plus étendues, mais auprès des diabétiques. Leur désillusion leur fait moins regretter la dispersion du précieux extrait pancréatique, dans tous les domaines de la thérapeutique. L'espérance, qui ne quitte guère ces intéressants malades, risque d'être mise souvent à l'épreuve avant que le remède idéal soit connu. Pourtant au début de 1927, quelques-uns d'entre eux ont eu une lueur d'espoir : Ils ont appris, non plus par la grande presse, mais par les publications médicales, qu'un nouveau médicament antidiabétique venait d'être expérimenté en Allemagne et qu'il avait donné d'excellents résultats. C'est la *Deutsche medizinische Wochenschrift* qui apportait la bonne nouvelle, dans ses articles du 3 et du 10 décembre 1926. Les publications étaient signées par le Professeur Frank et ses collaborateurs Nothmann et Wagner. C'est du laboratoire de Minkowski, à Breslau, que sortait cette intéressante découverte. On ne pouvait désirer une meilleure référence : le génial physiologiste silésien n'avait donc pas abandonné ses recherches sur la pathogénie du diabète et ses élèves cherchaient à obtenir par voie chimique l'hormone pancréatique, dont il avait révélé l'existence et la fonction en juin 1889.

Les recherches expérimentales de Frank étaient fort ingénieuses : Elles portaient de la guanidine. On sait que cette substance provoque chez l'animal, outre les symptômes de la tétanie, une chute considérable de la glycémie. Mais la guanidine, en raison de sa toxicité ne pou-

vait être utilisée en thérapeutique. En la substituant par méthylation en série et en passant par des corps intermédiaires, l'auteur parvint à obtenir des dérivés, capables de faire baisser la glycémie en ne provoquant qu'un minimum de phénomènes toxiques. Après avoir expérimenté plusieurs de ces substances, depuis l'amino butyl jusqu'à l'amino décaméthylène-guanidine et les diguanidines polyméthylées, Frank n'a conservé pour l'usage thérapeutique qu'un seul produit, qu'il a dénommé synthaline.

La composition chimique du produit, d'abord tenue secrète, fut révélée à Würzburg, au Congrès de la Société de pharmacologie, en septembre 1927.

La synthaline est le déchlorhydrate de la décaméthylène diguanidine symétrique.

L'expérimentation de Frank et de ses collaborateurs s'étend à plus de 170 diabétiques. Tentée d'abord avec la plus grande prudence, puis avec un peu d'audace, elle a donné à Frank des résultats qui ont « dépassé ses espérances ». En France les résultats furent moins brillants et surtout plus inconstants.

Nous allons passer en revue les faits cliniques établis par les divers auteurs avant d'ajouter nos résultats personnels obtenus dans les hôpitaux de Lyon avec la synthaline française fabriquée par les Usines du Rhône (actuellement Rhône-Poulenc), sous le nom d'antidiabétique n° 1.

CHAPITRE PREMIER

CONCEPTIONS MODERNES SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE SUCRÉ

LEUR ROLE DANS LA DÉCOUVERTE DE L'INSULINE

Avant d'aborder l'étude de la synthaline, succédané synthétique de l'Insuline, il convient de passer brièvement en revue les travaux des savants français et étrangers, qui ont conduit à la découverte du précieux extrait pancréatique ; ceci nous oblige à donner un aperçu historique pour situer l'état de nos connaissances actuelles sur le diabète.

Jusqu'au milieu du XIX^e siècle, l'étude du diabète demeure étroitement cantonnée dans le domaine de la clinique : les seuls symptômes notés jusqu'alors sont la polyurie et la glycosurie.

Thomas Willis, médecin anglais mort en 1678, avait poussé la curiosité professionnelle jusqu'à goûter les urines des diabétiques, leur saveur sucrée avait attiré son attention. Pool et Dobson, en 1775, avaient retiré des

urines d'un malade « 5 à 6 onces d'une matière noire sucrée ressemblant à de la mélasse ». Chevreul, en 1815, démontra que le sucre du diabète était identique au sucre de raisin.

Parmi les médecins, c'est surtout Bouchardat qui fit du diabète la description clinique la plus complète et la plus minutieuse que nous possédions. Il eût surtout le mérite de découvrir cette notion, féconde en résultats thérapeutiques, de la dépendance de la glycosurie et de l'ingestion des féculents. Il indiqua d'une façon si minutieuse la thérapeutique de la maladie, qu'actuellement, le régime établi par Bouchardat est encore celui que l'on prescrit aux diabétiques. Par contre pour expliquer le syndrome il proposa une pathogénie qui n'est plus admise : Lorsque la fonction du pancréas devient déficiente, les aliments féculents seraient digérés par l'estomac qui produirait ainsi un tel excès de dextrose que ni le foie ni le rein ne pourraient arrêter le sucre résultant de l'hydrolyse de cette dextrose ». Mais Bouchardat a, le premier, exposé une théorie pancréatique du diabète ; il écrit en effet dès 1846 : « ...L'altération du pancréas doit jouer un rôle considérable dans la production du diabète ». Cherchant à vérifier par l'expérimentation la réalité de son hypothèse, il essaya avec son élève Sandras d'extirper le pancréas à des chiens. Par suite d'une technique opératoire imparfaite tous les essais furent infructueux. Ils ne purent noter qu'un amaigrissement extrême suivi d'une mort rapide. Malgré leur échec, ils ont le mérite d'avoir tracé la voie aux physiologistes. Ceux-ci ne devaient aboutir que beaucoup plus tard au résultat cherché par Bouchardat. Pendant quelques années encore,

la parole reste aux cliniciens. Furichs (1862), Recklinghausen (1864), Seegen et tant d'autres continuent à observer les cas de lésions pancréatiques à l'autopsie des diabétiques.

En France, les travaux de Lécorché consolident l'hypothèse de Bouchardat sur le rôle du pancréas, mais c'est à Lanceraux que revient l'honneur d'avoir établi l'existence d'une affection caractérisée cliniquement par un diabète à forme grave à évolution rapide avec amaigrissement considérable et anatomiquement par des lésions du pancréas. La thèse de Lapierre, en 1879, complète la communication faite deux ans avant à l'Académie de médecine par son maître Lancereaux. Cependant ces deux auteurs ne sortent pas de leur rôle de cliniciens.

S'ils ont créé une nouvelle entité clinique : le diabète pancréatique ou diabète maigre, la pathogénie qu'ils en donnent ressemble à celle de Bouchardat et ne tient compte que de la sécrétion externe du pancréas. Brown Sequard n'avait pas encore publié le résultat de ses travaux et notre conception actuelle des sécrétions internes était encore ignorée. Une seule fonction endocrine était connue, la fonction glycogénique du foie. Claude Bernard, l'auteur de cette mémorable découverte, avait parfaitement distingué « les sécrétions dont le produit au lieu d'être déversé à l'extérieur est transmis directement au sang » mais il limitait leur rôle au maintien de la composition convenable du milieu intérieur : « Elles sont généralement des sécrétions nutritives qui préparent les principes immédiats destinés aux phénomènes de nutrition des éléments histologiques ». On ne peut exprimer d'une façon plus exacte le rôle de la sécrétion interne du foie. Celle

du pancréas, qui permet l'utilisation de ce glucose déversé par le foie, ne devait être mise en évidence que beaucoup plus tard.

C'est néanmoins avec Claude Bernard que la physiologie s'attaque au problème du diabète et que nous entrons dans l'ère des recherches pathogéniques. A la suite de travaux qu'il commence à publier en 1848 il démontre les faits suivants :

a) Le sang des veines sus-hépathiques renferme une plus grande quantité de sucre que le sang porte.

b) Le foie fabrique normalement du sucre. Il garde en dépôt la source du glucose sous forme de glycogène ; celle-ci se constituant aux dépens des hydrates de carbone et même des protéiques. Ce glycogène est retransformé en glucose suivant les besoins de l'organisme, le foie jouant le rôle de régulateur.

c) La piqûre du quatrième ventricule détermine de la glycosurie ; après la section des pneumogastriques, on note l'absence de sucre dans le foie.

Il semblait donc acquis, d'une part, que le foie joue un rôle important dans la glycogénèse ; d'autre part, que le système nerveux influe sur le fonctionnement du foie à ce point de vue.

Claude Bernard concluait que le diabète résultait d'un hyperfonctionnement du foie : « Le foie pêchant par un fonctionnement trop actif, par une vitalité exubérante ». Cette idée devait également être soutenue par Chauveau et Kaufmann, qui attribuent au pancréas une action directe sur la glycogénolyse et sur la glycogénèse hépathique. Seegen pensait plutôt que le diabète relève d'une absence d'oxydation par l'organisme du sucre formé dans

le foie. Il est probable, en effet, que le diabète a une pathogénie plus complexe, que l'hypothèse proposée par Claude Bernard. Tout entier à son admirable découverte de la « glycogénie animale », le physiologiste français ne parut pas soupçonner la fonction du pancréas, dans le métabolisme du glucose. Pourtant il ne resta pas sourd à l'appel de Bouchardat et des cliniciens qui signalaient les lésions du pancréas à l'autopsie des diabétiques. Il encercla d'une série de faits précis le problème endocrinien du pancréas et peut-être l'aurait-il résolu sans de nombreux échecs opératoires dans ses tentatives d'ablation de la glande. Il a établi la notion de glycémie normale ; la glycolyse ne lui a pas échappé ; il montra que la disparition du glucose dans le sang n'était pas une combustion mais une fermentation. Bien mieux, il signale deux cas d'autopsie de diabétiques dans lesquels il a trouvé « le pancréas excessivement petit et très atrophié, sans pourtant présenter d'autres altérations que cette diminution de volume ».

Il extirpa ensuite le pancréas à des chiens dans l'intention, il est vrai, de démontrer le rôle du suc pancréatique dans la digestion des graisses ; mais des fautes d'asepsie causèrent des péritonites mortelles. Considérant alors l'extirpation du pancréas comme impossible, il s'efforça de détruire le tissu de la glande par l'injection de matières grasses dans le canal de Wirsung. Sur dix chiens, huit succombèrent, mais sur les deux autres il remarqua un pancréas aplati et atrophié. C'est le premier essai de dégénérescence des cellules acineuses et la première étape vers la découverte de l'Insuline.

Une autre étape plus importante devait être franchie

beaucoup plus tard par von Mehring et Minkowski. La clinique et l'anatomie pathologique, en avance de dix ans sur la physiologie sont alors dépassées et désormais les recherches expérimentales précéderont et éclaireront les travaux des cliniciens. Les deux physiologistes silésiens, après avoir pratiqué sur des chiens l'extirpation complète du pancréas, observèrent d'une façon constante l'apparition d'un diabète du type maigre, avec glycosurie, polyurie, polydypsie, polyphagie et amaigrissement prononcé.

Ils annoncèrent leurs résultats en juin 1889, dans une courte note où chaque mot a la valeur d'un fait bien observé :

« ...L'urine des chiens dépancraté renferme une quantité notable d'acétone, la proportion de sucre du sang est très augmentée, dans un cas elle s'élevait à 4,6 0/00 ; quant au glycogène des organes, il disparaît. Chez un chien diabétique depuis quatre semaines et sacrifié en pleine digestion de viande nous n'avons pu déceler de glycogène ni dans le foie ni dans les muscles. Le ganglion solaire n'est pas lésé.. Il faut considérer le diabète comme la conséquence directe de l'extirpation du pancréas. »

Cependant les conclusions, quant à la pathogénie du diabète sont plus hésitantes que l'exposé des faits. Le syndrome observé par les auteurs leur paraît tenir au défaut « d'une fonction spécifique du pancréas dans la nutrition générale, fonction jusqu'ici ignorée ». Mais ils n'attribuent pas cette fonction à la sécrétion interne du pancréas. Un de nos compatriotes devait donner à cette nouvelle découverte sa véritable interprétation. C'est Raphaël Lépine qui, le premier, soutient l'hypothèse d'une

sécrétion interne pancréatique. Dans le *Lyon Médical* de décembre 1889 il écrit : « Le pancréas n'est pas seulement une glande déversant sa sécrétion dans l'intestin, mais une sorte de glande vasculaire sanguine, cédant à ses veines le ferment nécessaire au foie ». Il est curieux de noter que Brown Sequard contesta l'existence de cette sécrétion interne du pancréas.

Non seulement la conception de Raphaël Lépine mais encore les expériences de von Mehring étaient discutées : par suite des difficultés de technique opératoire, l'ablation était parfois incomplète et le diabète ne se déclarait pas, parfois trop vulnérante et les chiens ne survivaient pas.

En 1892, Mikowski apporte une preuve formelle : Le pancréas d'un chien est enlevé et il en transplante une greffe sous la peau : l'opération n'est pas suivie de diabète, mais celui-ci se déclanche et évolue très vite après ablation de la greffe. Un peu plus tard Hédon complète l'expérience, en montrant que l'ablation du pédicule vasculaire de la greffe sous-cutanée n'apporte aucun changement dès que celle-ci a contracté des connexions vasculaires suffisantes pour lui permettre de se nourrir.

On peut également attirer la greffe au dehors avec le pli de peau qui la recouvre, pincer la peau et l'artère « en serrant modérément la pince de manière à ne pas interrompre complètement la circulation sanguine, mais cependant assez pour la restreindre dans une forte mesure », on voit alors apparaître hyperglycémie et glycosurie qui disparaissent dès qu'on enlève la striction.

Dès lors, le rôle de la sécrétion interne devenait évident et celui du système nerveux, défendu par Thiroloix, était

complètement éliminé. D'autres preuves sont fournies par les expériences de Lépine et par celles de Gley sur la glycosurie qui suit la ligature des veines pancréatiques.

C'est à cette époque que l'histologie apporte une précision jusqu'alors insoupçonnée. En 1893, Laguesse démontre à l'aide de l'histologie et de l'embryologie, que la sécrétion interne du pancréas est localisée dans des amas de cellules particulières qu'il désigna sous le nom d'îlots endocriniens ou d'îlots de Langerhans en l'honneur de l'histologiste allemand qui les avait décrits en 1869, mais sans soupçonner leur rôle important.

Gley obtient la persistance des îlots après ligature du canal pancréatique. Laguesse montre qu'après deux ou trois ans les derniers vestiges acineux ont disparu tandis que les îlots persistent et qu'aucun diabète ne se produit.

A la lumière des connaissances nouvelles, les travaux se poursuivent en Allemagne avec V. Mehring et Minkowski, en France avec Lépine et ses collaborateurs Barral, Porteret, Metroz et Boulud. En 1890, il démontre, avec Barral, que l'hémoglycolyse est diminuée chez le chien dépancréaté. En 1894 il constate que le sang de la veine pancréatique a un pouvoir glycolytique plus fort que celui de la jugulaire et que l'excitation du pancréas par faradisation de ses nerfs amène une augmentation de la glycolyse et par suite de l'hypoglycémie.

La preuve opothérapique est alors la seule qui manque pour confirmer la fonction endocrine du pancréas.

Lépine et la plupart des auteurs commencent à faire ingérer aux diabétiques des extraits pancréatiques. Mais les essais sont partout infructueux et malgré tout l'opothérapie s'impose de plus en plus. L'existence de la sécré-

tion interne du pancréas ne fait plus de doute. Schäffer lui a par avance donné un nom : l'Insuline.

Une foule de recherches sont pratiquées pour essayer d'extraire la précieuse substance ; mais tous les extraits obtenus à froid ou chaud et administrés par la bouche ou par le rectum sont à peu près inactifs sur la glycosurie des chiens dépancréatés.

L'opinion émise par Blumenthal, en 1898, se confirmait : la substance antidiabétique sécrétée par le pancréas est détruite par les ferments digestifs. Par voie hypodermique les extraits aqueux ne donnent pas de meilleurs résultats entre les mains de Minkowski, Gley, Thiroloix, Hugounenq et Doyon, pour ne citer que les principaux auteurs ; il en est de même des extraits glycerinés.

Pour expliquer ces insuccès, Knowlton et Starling admettent que : « l'hormone pancréatique est sans doute un corps diffusible soluble dans l'eau, instable dans une solution alcaline mais plus stable en solution acide ». En effet, leur extrait obtenu par décoction du pancréas dans le liquide de Ringer et addition d'acide chlorhydrique dès l'ébullition, amène une diminution de la glycosurie et du rapport D/N. Les auteurs remarquent en outre que la substance isolée est thermostable, mais ils attribuent surtout leur résultat au carbonate de soude qui sert à neutraliser la solution chlorhydrique, d'autant plus qu'ils utilisent, sans succès, un autre test beaucoup trop compliqué : la consommation du sucre par le cœur isolé.

D'autres auteurs ont déjà songé à utiliser un meilleur véhicule extracteur : l'alcool qui annihile l'action de la sécrétion externe.

Lépine constate une augmentation du pouvoir glycoly-

tique du sang après injection intraveineuse d'un extrait alcoolique évaporé puis repris par l'eau. Zülzer, en 1908, obtient un extrait d'activité certaine qui lui permet de tirer un malade du coma, d'où le nom d'acomatol donné à son produit. Enfin Scott utilise les deux véhicules précédents : l'alcool pour détruire protéines et ferments, l'eau acidulée pour extraire l'hormone. Il obtient un produit qui abaisse la glycosurie et le rapport D/N. Malgré des résultats imparfaits, on est forcé de reconnaître qu'il s'est approché singulièrement des méthodes aujourd'hui en usage pour la préparation de l'Insuline.

D'autres demi-succès semblables furent obtenus par Ambard et Chabanier, par Achard, Ribot et Binet. Mais le seul extrait vraiment actif fut celui de Gley qui reprit les expériences de Claude Bernard : par injection destructive de suif fondu, dans les canaux excréteurs du pancréas, il provoqua l'atrophie des cellules acineuses, pour ne laisser subsister que les îlots de Langerhans. Ceux-ci célaient facilement une hormone inaltérée qui abaissait considérablement la glycosurie chez le chien dépancréaté et améliorait tous les symptômes du diabète. Ces travaux ne furent révélés qu'en 1922 à l'ouverture d'un pli scellé déposé, en 1905, à la Société de Biologie. Cette méthode avait été utilisée également, dès 1920, par Macleod et ses élèves Banting et Best, les heureux chercheurs de Toronto.

Mais ce procédé peu pratique ne devait pas les satisfaire. Reprenant les expériences faites par Laguesse en 1896, ils préparent un extrait très actif avec des pancréas de fœtus bovin ; puis, désireux d'un rendement considérable, ils s'attaquèrent au pancréas adulte. Persuadés que les échecs de leurs prédécesseurs sont dus au retard

écoulé entre le prélèvement de l'organe et son traitement, ils cherchèrent à inhiber dès le début l'action de la typ-sine en utilisant le mélange des deux véhicules employés jusqu'alors. Avec l'alcool acidifié par 0,20 % d'acide chlorhydrique ils obtinrent, après une sérieuse mise au point, l'Insuline si longtemps cherchée. La purification entreprise avec Collip permit l'utilisation du produit en clinique.

A quoi devons-nous attribuer ce merveilleux succès des auteurs canadiens ? Sans aucun doute à leur persévérance, aux moyens matériels puissants dont ils disposaient, à l'utilisation rationnelle des résultats acquis par leurs devanciers ; mais aussi à quelques idées judicieuses, en particulier au choix du meilleur témoignage de l'activité des extraits obtenus : leur action sur la glycémie.

« La plupart des auteurs français et étrangers se contentèrent, surtout au début, d'étudier la glycosurie diabétique. Or la glycosurie est un phénomène où l'élément rénal joue un rôle considérable et l'action néphrotoxique des extraits pancréatiques non purifiés a été à plusieurs reprises clairement démontrée » (Choay). Des substances non spécifiques, telles que la peptone, l'hirudine, etc., peuvent empêcher la glycosurie adrénalinique. « L'irritation bloque le rein, la diurèse diminue et la glycosurie diminue tout aussi bien que la chlorurie, la glycémie s'élève d'ailleurs. » (Fürth et Schwartz).

Si la glycosurie ne donne sur le diabète qu'une idée imparfaite, bien que souvent suffisante en clinique, les témoignages tirés du métabolisme basal et du quotient respiratoire sont encore plus incertains, car ils sont trop indirects et dépendent d'un trop grand nombre de fac-

teurs. Ils n'ont qu'une valeur complémentaire. La mesure de la glycolyse *in vitro* est encore plus incertaine.

L'étude de la glycémie donne au contraire une mesure directe de l'activité antidiabétique d'un produit. L'hyperglycémie est en effet le premier trouble décelant l'état diabétique et sa grandeur donne la mesure de l'intensité du diabète.

Si le dosage du sucre dans le sang n'est entré qu'assez tardivement dans la pratique, c'est peut-être parce que les méthodes employées exigeaient une quantité trop considérable de sang et conduisaient parfois à des résultats douteux : (Le seuil d'élimination du glucose fut ainsi longtemps fixé au double de sa valeur réelle). Des méthodes précises comme celle de G. Bertrand, et surtout les micro-méthodes de Folin et Wu ou de Fontès et Thivolle ont conduit à des progrès importants.

La deuxième idée féconde, que les Canadiens n'abandonnèrent pas un seul instant, fut celle de l'antagonisme de la sécrétion interne du pancréas et de sa sécrétion externe. La trypsine ainsi que la pepsine et les autres ferments digestifs sont les ennemis naturels de l'Insuline. Celle-ci ne pouvait subsister à leur contact d'où la nécessité d'annihiler leur action le plus rapidement possible.

Cette opération indispensable permettait de prévoir un grave inconvénient dans l'utilisation thérapeutique de l'Insuline : elle n'avait guère de chance de pouvoir être administrée par voie digestive, elle devait pénétrer directement dans le torrent circulatoire.

De fait tous les essais d'administration per os ont échoué jusqu'alors. Les inconvénients de la médication sous-cutanée étant bien connue par ailleurs, les physiolo-

gistes et les chimistes ont été incités à tourner cette difficulté, en s'adressant à d'autres substances hypoglycémiantes : d'abord à des produits naturels puis à des produits synthétiques. L'étude de l'un d'entre eux fera l'objet des chapitres suivants.

CHAPITRE II

LA GUANIDINE ET SES DÉRIVÉS : LEUR ACTION HYPOGLYCÉMIANTE

Bien avant la découverte de l'Insuline, on avait entrevu l'action hypoglycémiante de quelques composés chimiques de constitution parfaitement déterminée : notamment la guanidine et ses dérivés immédiats. Dès 1918, Watanabe avait remarqué qu'une dose mortelle de guanidine pouvait provoquer, chez le lapin, une diminution considérable dans le taux du sucre du sang. Cette constatation d'un intérêt pratique restreint, en raison de la toxicité de la guanidine, aurait peut-être passé inaperçu, si quelques années plus tard la découverte de l'Insuline n'avait rappelé l'attention sur les substances hypoglycémiantes. Dès que l'enthousiasme suscité par la découverte canadienne fut un peu calmé, dès qu'il fallut se rendre compte que malgré les services immenses qu'elle rendait à la thérapeutique, l'Insuline n'avait à son actif aucun cas de guérison du diabète, on commença à parler de ses inconvénients. D'abord

des deux principaux au point de vue clinique : le prix élevé et la nécessité de la médication hypodermique. Les plus fervents partisans de l'Insuline, ceux qui ont le mieux approfondi son étude, et en premier lieu Aubertin, sont les premiers à s'en rendre compte :

« Il est inutile d'insister sur les bienfaits de ce traitement chez les diabétiques consomptifs, lorsqu'il est convenablement appliqué. Malheureusement l'Insuline n'a pas d'effet à longue échéance. Et le malade est subordonné à son traitement, comme un boiteux à sa béquille, ainsi que le remarque sir Horder. Le traitement par l'Insuline nécessite de gros sacrifices. Il coûte cher. Il est astreignant. Il ne dispense d'aucune des précautions diététiques si gênantes que comporte le traitement du diabète en général. Aussi bien l'Insuline reste-t-elle un médicament de luxe, que les favorisés de la fortune (ainsi que les indigents hospitalisés) peuvent seuls encore se payer, et un traitement plein de sacrifices que seuls aussi les sages et les patients consentent à accepter. »

Un autre inconvénient, d'ordre plus scientifique, fut bientôt signalé. La nature chimique de l'Insuline était complètement inconnue. Cette lacune dans nos connaissances n'était peut-être que provisoire, et les chimistes du monde entier qui s'occupaient de ce problème devaient peu à peu se rapprocher de la solution satisfaisante. D'ailleurs, chaque jour, une technique nouvelle ou un perfectionnement important, permettait d'obtenir un produit plus actif et sans effets secondaires néfastes ; aucune substance toxique ne semblait accompagner le principe actif. C'était, pour les biologistes, un critérium suffisant. Les chimistes, à leur tour, devaient avoir bien-

tôt une satisfaction au moins partielle, avec « l'Insuline cristallisée de Abel ».

A l'heure actuelle, on est autorisé à classer cette Insuline purifiée au maximum, parmi les polypeptides et les produits d'hydrolyse obtenus, permettent d'avoir une idée assez nette de sa constitution. Nous y reviendrons bientôt, mais signalons dès à présent la présence de l'arginine, acide aminé bien connu puisqu'il est un constituant important des albumines de nos tissus : cette substance n'est autre que la guanidine de l'acide α amino-valériannique.

Mais vers 1924, lorsque Franck, Nothmann et Wagner reprirent les expériences de Watanabe et commencèrent leurs recherches sur les substances hypoglycémiantes dérivées de la guanidine, la nature chimique de l'Insuline était totalement inconnue et l'on en était sur ce point réduit à des suppositions. La thèse de Chambon, parue en 1924, reflète évidemment l'opinion de l'époque ; l'auteur écarte l'idée d'une hormone comparable à la secrétine, mais hésite entre une albumose ou une diastase dont le support serait une matière protéique ; d'ailleurs il ne prend nullement parti et ne s'attache qu'à l'étude physiologique de l'Insuline.

L'ouvrage si complet du Dr Aubertin, paru en février 1926, nous indique que pour beaucoup d'auteurs, l'Insuline serait une protéine, en raison de la réaction du biuret commune à la plupart des préparations obtenues jusqu'alors. L'absence de coagulation par la chaleur et la précipitation par le sulfate d'ammoniaque la font ranger parmi les albumoses. Mais dès cette époque, l'Insuline, préparée par la méthode de Lilly, se rapproche

davantage des polypeptides. Le problème était donc déjà serré de très près. Collip se demanda alors s'il s'agissait d'un corps apparenté à la guanidine. Franck et ses collaborateurs firent peut-être la même hypothèse, mais leur opinion était alors basée principalement sur l'action hypoglycémiante commune à la substance naturelle et au produit synthétique.

Quoi qu'il en soit, leur première publication, parue le 3 décembre 1926, dans la *Deutsche medizinische Wochenschrift*, semble indiquer une intuition heureuse et commence par cette phrase que nous traduisons mot à mot : « Dans le compte-rendu sur les recherches qui ont conduit à la découverte de médicaments antidiabétiques, le problème du rapport entre la constitution chimique et l'action physiologique est placé au premier plan. » Les auteurs silésiens confirment la découverte de Watanabe et constatent que la guanidine, à la dose de 0 gr. 30 par kilo, chez l'animal à jeun depuis 24 heures, provoque une hypoglycémie progressive, qui atteint en quatre heures 0 gr. 50 à 0 gr. 35 pour 1.000, en même temps la faiblesse musculaire augmente et l'animal meurt rapidement lorsque commencent les contractions toniques.

« Pendant l'expérience, on peut éviter les crampes et prolonger la vie des animaux de 24 à 26 heures, quelquefois même la leur sauver par une mise en réserve prophylactique du glycogène, par une injection sous-cutanée de glucose ou d'adrénaline, mais pendant les crampes, le glucose, même intraveineux, est à peine actif. »

Les crampes ou contractions toniques caractéristiques de l'intoxication guanidique sont assez différentes des convulsions provoquées par l'administration d'Insuline

à doses élevées. Ces dernières sont constituées par une série de mouvements assez complexes et assez désordonnés ; elles sont d'ailleurs arrêtées par l'injection intraveineuse de solutions glucosées.

L'action n'est pas identique dans les deux cas.

Indépendamment de son pouvoir hypoglycémiant, la guanidine possède une action toxique propre. D'après Aubertin, la guanidine serait 10.000 fois plus toxique que l'Insuline.

Il fallait donc trouver un composé moins toxique et plus hypoglycémiant, dont l'action se rapprocherait davantage de celle de l'Insuline.

Franck expérimenta de nombreux produits dérivés de la guanidine, d'abord les deux premiers homologues supérieurs. Mais la méthylguanidine est 8 fois plus toxique que la guanidine ; quant à la diméthylguanidine, elle déclanche des crampes, quel que soit le taux du sucre dans le sang. Au contraire, en s'adressant aux homologues supérieurs élevés de la guanidine, à mesure que le nombre des atomes de carbone augmente, la toxicité diminue, tandis que l'influence sur le métabolisme des hydrates de carbone se manifeste de plus en plus. Frank a été amené à l'étude de ces substances « par l'idée heureuse » qu'il a eu d'examiner et d'expérimenter « l'amine biogène » qui appartient à l'arginine : l'amino-butylène-guanidine ou guanidine butylamine :

« J'ai choisi spécialement, dit-il, ce corps découvert par Kossel dans le sperme de hareng et préparé ensuite également par synthèse, auquel il a donné le nom d'agmatine, parce que quelques autres bases qui se forment par élimination de CO^2 dans les acides aminés indifférents (on

n'a qu'à penser à la thyramine et à l'histamine) se sont montrées physiologiquement très actives. »

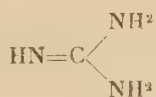
L'agmatine utilisée a été préparée par Heyn qui n'a pas utilisé le procédé de Kossel, mais qui a inventé une synthèse plus rapide.

I. — Constitution de la Guanidine et de ses dérivés.

Comparaison avec la constitution de l'Insuline

Avant de passer aux résultats physiologiques expérimentaux, nous rappellerons brièvement la constitution de la guanidine, son rôle dans le métabolisme des protéines, sa préparation. Nous classerons ensuite les composés naturels ou synthétiques qui en dérivent, et pour quelques-uns d'entre eux nous donnerons le principe de leur synthèse. Nous rapprocherons de ces produits l'Insuline cristallisée d'Abel.

La guanidine peut être considérée comme de l'urée où l'oxygène du groupe CO aurait été remplacée par le radical imidogène NH. Elle a donc pour formule :

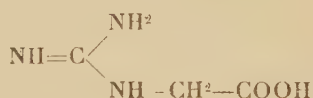


C'est une base énergique comparable à l'ammoniaque ou mieux aux hydrates d'ammonium quaternaire dont elle possède les grandes aptitudes réactionnelles. De même que la choline (hydrate de triméthyl-hydroxy-éthyl-ammonium), la guanidine joue un rôle capital dans la constitution de nos tissus : la première est la base des léci-

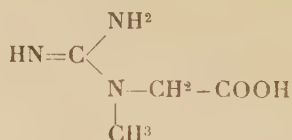
thines, la seconde est celle d'un acide aminé des plus importants : l'arginine (acide guadinine α amino-valérianique) l'un des principaux chaînons des diverses molécules albuminoïdes. L'arginine est intéressante à suivre dans son processus de dégradation : elle peut être transformée en urée et en ornithine, mais elle peut aussi subir une désamination qui la transforme en acide guanidine-butyrique :



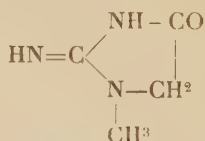
qui par β -oxydation donne l'acide guanidine-acétique :



Cet acide (au moins chez le lapin) peut engendrer, par méthylation, la créatine ou acide méthylguanidine acétique :



dont l'anhydride interne est la créatinine :

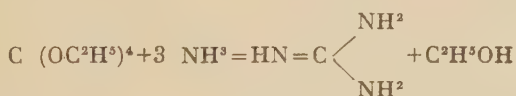


constituant de l'urine normale.

Outre ce vestige de la dégradation, l'arginine elle-même se retrouve dans une sécrétion de l'organisme : dans la sécrétion interne du pancréas. Elle a été découverte en effet en quantité importante dans l'Insuline cristallisée de Abel qui représente à l'heure actuelle le produit le plus pur que l'on puisse obtenir. L'arginine établit donc une parenté entre l'Insuline et la Synthaline.

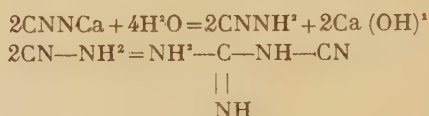
Nous voyons l'organisme, dans un processus de désassimilation, simplifier la molécule d'albumine jusqu'à l'arginine (et autres acides aminés), puis jusqu'à la créatinine, qu'une oxydation supplémentaire transformerait en méthylguanidine. La transformation inverse, que nous ne pouvons pas encore pousser plus loin que le stade arginine, est tout aussi intéressante à examiner, d'autant plus que la guanidine et ses dérivés peuvent être préparés par synthèse totale à partir des éléments : C, H, O, N.

La guanidine fut d'abord préparée en oxydant la guanine naturelle $C^8H^8N^5O$, l'une des purines extraites du guano comme son nom l'indique. Hoffmann en fit la synthèse en traitant à 150° l'éther orthocarbonique ou la chloropicrine par l'ammoniaque :



Elle s'obtient plus simplement en chauffant la cyanamide avec le sel ammoniacque, ou l'iodure de cyanogène avec l'ammoniaque. On peut encore recourir à la distillation sèche, à 120° , du sulfocyanate d'ammoniaque ; il se forme du sulfo-carbonate d'ammonium et du sulfocya-

nate de guanidine. Ce dernier est transformé en carbonate par double décomposition avec le carbonate de potasse. On traite par l'alcool chaud qui laisse le carbonate de guanidine insoluble ; on le redissout dans l'acide sulfurique puis on libère la guanidine de son sulfate par la baryte. Industriellement on prépare la guanine en chauffant la cyanamide calcique avec de l'eau bouillante, ce qui donne une dicyano-diamide qui cristallise par refroidissement :



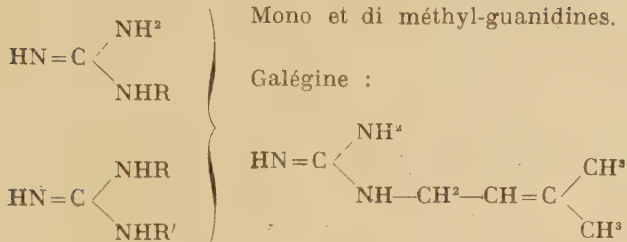
Celle-ci, chauffée avec de l'acide sulfurique à 48° B., donne du sulfate de guanidine, dont la base est libérée par la baryte.

Si l'on chauffe la cyanamide, non plus avec NH^2 mais avec les chlorhydrates d'amines, on obtient les guanidines substituées. La plus simple, la méthylguanidine ou méthyluramine, est obtenue également en chauffant la créatine avec l'oxyde de mercure..

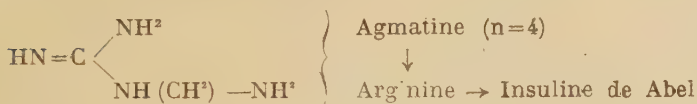
Nous possédons ainsi, grâce à la cyanamide (ou à ses dérivés métalliques) un procédé de synthèse assez simple des guanidines substituées.

Nous pouvons classer ces composés dans l'ordre suivant qui indique bien leur filiation :

I. — MONOGUANIDINES SUBSTITUÉES :



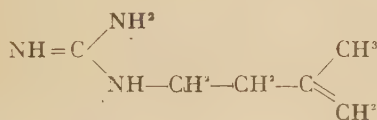
II. — AMINOGUANIDINES :



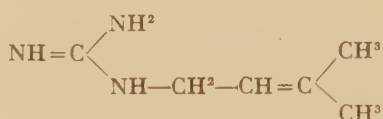
III. — DIGUANIDINES SUBSTITUÉES :



La galégine ou isoamylène-guanidine a été découverte en 1914 par G. Tanret dans une légumineuse, le Galega officinalis, que les Allemands appellent Geisklee (trèfle de chèvre). Elle fut d'abord considérée comme une guanidine de la méthyl-pyrrolidine, mais bientôt Tanret admit que la réaction du copeau de sapin, que donne la décomposition pyrogénée, pouvait dériver d'une chaîne ouverte et que cette base éthylénique répondait peut-être à la constitution suivante :



Plus tard, Berger et Späth vinrent établir que la formule véritable était plutôt :



Celle-ci fut confirmée par la synthèse de Späth et Spitzzy réalisée en condensant le chlorhydrate de β isoamylénylamine avec la cyanamide disodique (Berichte 1925).

L'agmatine ou amino-butylguanidine retirée tout d'abord du sperme de hareng s'obtient par cette méthode générale de synthèse, en choisissant comme base la tétraméthylène-diamine ou putrescine que l'on fait agir sur la cyanamide argentique.

Voici le procédé et les détails techniques tels qu'il sont indiqués par l'auteur lui-même.

Synthèse de l'agmatine, par Kossel (4 juin 1910)

L'agmatine peut se préparer synthétiquement par l'action de la cyanamide argentique sur le chlorhydrate de tétraméthylène diamine. Ainsi la formule de structure que nous avons supposée dans notre dernier compte rendu peut être considérée comme réelle.

Pour l'expérience on a mis du chlorhydrate de tétraméthylène diamine, qui avait été obtenu à partir du pyrrol (en utilisant la prescription de Willstätter et Heubner), dans une solution de cyanamide argentique, de manière

qu'une molécule de la base corresponde à une molécule de cyanamide.

En dirigeant un courant de CO^2 à travers le liquide fortement alcalin, la couleur jaune de la cyanamide argentine disparaissait, au bout de plusieurs jours, en même temps il se déposait du chlorure d'argent. Quinze jours plus tard la solution était acidifiée par SO^4H^2 en même temps il se formait (dégageait) une grande quantité de CO^2 .

Le liquide filtré, afin d'éliminer AgCl et un sel d'argent cristallisé qu'on n'a pas examiné en détail, était mélangé avec une solution de sulfate d'argent jusqu'à ce qu'on ait obtenu par essai à la touche avec de l'eau de baryte un dépôt brun foncé au lieu d'un dépôt jaune. Ensuite la solution était saturée avec de la baryte ; le dépôt brun foncé essoré à la trompe et lavé à l'eau. Le dépôt était ensuite délayé dans l'acide sulfurique dilué, décomposé par H^2S et le sulfate ainsi obtenu était transformé en carbonate.

Ce sel se déposait à l'évaporation de la solution aqueuse, tout comme le carbonate d'agmatine obtenu des organes d'animaux, en masse crayeuse, peu soluble dans l'eau.

Le carbonate séparé de la solution mère a été transformé, afin d'être utilisé pour l'analyse, en sulfate bien cristallisé et ce dernier purifié par recristallisation dans l'alcool méthylique aqueux.

Les cristaux obtenus en petites quantités fondaient à 229° , tandis que le sulfate d'agmatine, extrait des testicules, fondait à 224° - 225° .

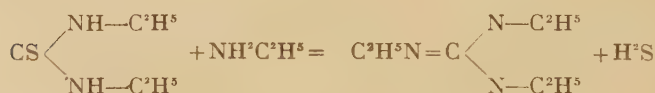
L'analyse donnait ce qui suit :

Synthétique (Sulfate)	Obtenu avec les testicules (Sulfate)	Calculé pour $C^5H^{14}N^4SO^4H^2$
C 26,68	26,51	26,31
H 7,16	7,11	7,02

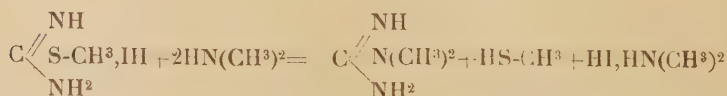
Quant aux réactions et aux qualités, la préparation synthétique s'accordait avec le produit naturel.

Une deuxième synthèse, plus simple et par suite préférable, a été réalisée par Heyn. Elle dérive de deux procédés généraux de préparation des guanidines substituées.

1° Les thio-urées alcoylées symétriquement cèdent leur soufre aux amines en présence de l'oxyde de mercure, exemple :



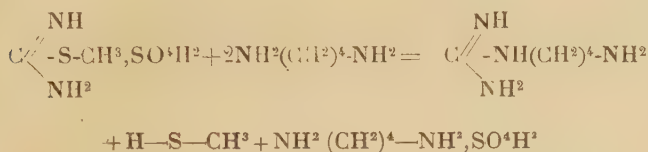
2° Le produit d'addition de la thio-urée (1) avec un halogène-alcoyle peut être considéré comme un halogène-hydrate d'iso-thio-urée-alcoylée au soufre ; ces corps réagissent sur l'ammoniaque et sur les amines. La réaction s'écrit ainsi :



(1) La Thio-urée peut être obtenue par action de l'ammoniaque aqueuse sur une solution alcoolique de sulfure de carbone.

De cette réaction dérive directement la synthèse de Heyn (Myron Heyn) (brevet français, n° 618.064) :

Chauffer à 100° les solutions de tétraméthylène-diamine avec du sulfate de méthyle-iso-thio-urée :



L'amino pentaméthylène guanidine se prépare de même, selon Heyn (Brevet français 618.064).

Mais lorsque la chaîne diaminée possède plus de 5 atomes de C il se forme des diguanidines.

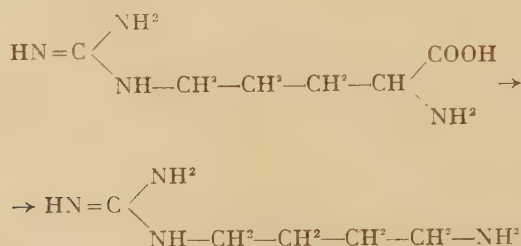
Cette synthèse présente un intérêt particulier : d'abord les homologues supérieurs (amino-pentylène et amino-hexylène-guanidine) se préparent d'une façon analogue, mais surtout les diguanidines et parmi elles la syrthaline bénéficient de cette synthèse (comme nous venons de le voir).

Frank dit en effet :

« En employant le procédé de Kossel, il se forme, comme Kiesel l'a montré en répétant la synthèse de l'agmatine, une deuxième substance que Ripke a obtenue antérieurement, lorsqu'il voulait appliquer cette technique à l'obtention de l'amino pentylguanidine. Il s'agit d'une substance qui contient deux groupes guanidine dans la molécule et Kiesel a pu démontrer, à l'aide de la méthode de van Slyke, pour la détermination des groupes aminés libres, que les deux guanidines ne peuvent être unies l'une à l'autre mais doivent être chacune à un bout de la chaîne. Ces diguanidines se forment aussi d'une manière régulière au cours de la synthèse de Heyn ».

Le procédé exact de préparation de la synthaline est toujours tenu secret, au moins dans ses détails techniques.

Il nous suffit de savoir qu'il se rapproche de celui de l'agmatine, substance naturelle qui dérive de l'arginine par simple décarboxylation :



L'arginine n'exerce aucune action hypoglycémiant.

Il semble que ce soit la présence de la fonction acide terminale qui lui fasse perdre son activité. De même on constate que la méthylguanidine est hypoglycémiant tandis que la créatine ou acide méthyl guanidine acétique ne l'est pas, son anhydride interne, la créatinine, ne l'est pas davantage ; le blocage de la fonction acide ne suffit donc pas à redonner le pouvoir hypoglycémiant. Une fonction amine libre terminale, paraît nécessaire et la décarboxylation, qui se produit par exemple dans la putréfaction, vient la créer avec la plus grande facilité.

Cette transformation se réalise-t-elle dans l'organisme vivant ? Rien de précis ne permet de hasarder cette hypothèse. Pourtant elle vient facilement à l'esprit lorsqu'on remarque que l'Insuline cristallisée de Abel contient 6,60 % d'azote provenant de l'arginine.

Cette Insuline a été obtenue en 1925 par le professeur Abel (de Baltimore) et ses collaborateurs Geiling, Rouiller

Belle et Wintersteiner. Ils éliminaient les impuretés accompagnant l'Insuline en les précipitant par la pyridine en présence de brucine. Voici la technique qu'ils ont employée :

L'Insuline brute en poudre est dissoute dans l'acide acétique à 10 % et additionnée d'une solution d'acétate de brucine, puis d'une solution de pyridine. On centrifuge* ; à la solution claire obtenue, on ajoute de l'ammoniaque en évitant d'alcaliniser. Au pH 5,5 à 5,65 l'Insuline précipite. La cristallisation est lente, elle dure plusieurs jours. Les cristaux peuvent être redissous et recristallisés. Ce produit est bien l'agent hypoglycémiant de l'Insuline comme le montre son activité qui est de 40 unités par milligramme.

Le rôle de la brucine est d'empêcher l'Insuline de précipiter par la pyridine en même temps que les substances qui l'accompagnent, dès qu'on arrive, par neutralisation partielle, au point iso-électrique. Sa présence n'est pas obligatoire, on peut précipiter par la pyridine seule, redissoudre le dépôt et répéter ainsi cinq ou six fois ; après avoir recueilli les eaux mères, qui retiennent la majeure partie de l'Insuline, on abandonne au repos et on obtient un dépôt d'Insuline cristallisée. L'Insuline ainsi préparée contient du soufre mais pas de phosphore. Déshydratée à 105°120°, elle a pour formule $C^{42}H^{60}O^{14}N^{11}S$ simplement desséchée à l'air elle a en plus 3 molécules d'eau.

En solution chlorhydrique elle est lévogyre. Elle donne les réactions du biuret, de Pauly, de Millon, de la ninhydrine, mais elle ne donne pas la réaction de Voisenet.

C'est un polypeptide : Soumise à l'hydrolyse acide au

B-M bouillant, elle se scinde en ses constituants amino-acides. Dans cet hydrolat les auteurs ont isolé d'abord la cystine et la tyrosine, puis l'arginine, l'histidine, la lysine et la leucine. L'arginine et l'histidine sont isolées à l'état de picrônate. Ces deux substances dominent dans l'Insuline et semblent y jouer, avec la cystine, le rôle le plus important.

L'histidine a été trouvée en quantité croissante, à mesure que les Insulines étudiées étaient plus pures et plus actives. La cystine, quoiqu'en faible quantité, intervient peut-être comme le glutathion (qui en dérive) dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

L'arginine représente le noyau guanidine. La transformation en agmatine dans l'organisme est douteux, car son administration intraveineuse n'amène aucune baisse de la glycémie (ainsi que l'a montré Hazard), mais il est possible qu'elle subisse, dans le pancréas, une modification qui la rende active, par exemple blocage de COOH par le groupement NH^2 d'un autre acide. Nous ne serons fixés sur ce point que lorsqu'on aura réussi la synthèse de l'Insuline à partir des acides aminés trouvés à l'analyse.

II. — Action physiologique des guanidines et des diguanidines polyméthylées

1° LA GALÉGINE. — Examinons d'abord les résultats expérimentaux obtenus par Tanret et Simonet avec la galégine, bien qu'ils aient été publiés postérieurement à ceux de Frank, mais la galégine est un produit naturel

et de constitution plus simple ; il a d'ailleurs été isolé dès 1914. Les premières expériences publiées en 1927 ont été faites sur le lapin.

Les doses injectées par voie sous-cutanée ont varié de 5 à 15 centigrammes par kilogramme d'animal. Les phénomènes apparents sont assez nets : jusqu'à 7 centigr. l'animal demeure indifférent ; mais à partir de 7 cgr. 5, on voit apparaître une crise très voisine de celle que provoque une dose excessive d'insuline. L'animal est d'abord légèrement prostré, puis au bout de quelques heures (2 à 8 pour les doses de 7 cgr. 5, une heure seulement pour les doses de 15 cgr.) la crise éclate, caractérisée par des mouvements cloniques avec sauts en hauteur, convulsions, opisthotonos. La paralysie peut survenir ; elle frappe les membres antérieurs et postérieurs, peut atteindre le diaphragme et amener l'asphyxie. La teneur en sucre sanguin varie presque toujours : Le plus souvent il s'agit d'une hypoglycémie légère pour des doses faibles (5 à 7 centigr.), considérable à partir de 7,5 ; le sucre du sang peut tomber au tiers de sa valeur primitive, parfois même au-dessous.

Les hypoglycémies légères sont en général sans danger, mais lorsqu'elles atteignent 60 % de la valeur primitive, la crise éclate ; la guérison spontanée est assez rare, mais une injection de glucose pratiquée au début de la crise a le plus souvent une heureuse influence et l'animal survit, parfois cependant il meurt quelques heures après.

Dans un certain nombre de cas, 1/4 environ, l'hypoglycémie peut être précédée ou suivie par de l'hyperglycémie, celle-ci peut même être la seule variation constatée. Sur huit lapins traités avec des doses inférieures

à 7 cgr. 5 par kg, les auteurs ont obtenu trois hypoglycémies légères, quatre cas sans variation et une légère hyperglycémie. Sur 33 lapins injectés avec des doses variant de 7,5 à 15 cgr. par kg, ils ont trouvé : 21 hypoglycémies, 8 hyperglycémies, 4 cas sans variations. Il faut noter que pour la dose nettement efficace de 7 cgr. 5, il a été observé, sur six cas, quatre hypoglycémies, dont trois mortelles.

Par voie intraveineuse l'action est plus rapide. Des injections pratiquées, soit dans la veine marginale de l'oreille, soit dans la veine mésentérique après laparotomie, ont conduit aux mêmes résultats. Le passage par le foie ne modifie pas le sens de la réaction.

Par voie buccale, le produit est un peu moins toxique. A partir de 10 cgr. par kg. on voit apparaître l'hypoglycémie, et lorsqu'elle est considérable, elle s'accompagne de crises insuliniennes mortelles. Signalons cependant une exception intéressante : un lapin qui avait reçu dix jours avant 5 cgr. de sulfate de galépine par kg. réagit rapidement. En 45 minutes, sa glycémie passa de 1 gr. 16 à 0 gr. 29, elle se maintint faible pendant plusieurs heures, et l'animal survécut.

Chez le chien, la galépine est beaucoup plus toxique (5 fois plus que chez le lapin), les phénomènes d'intoxication apparaissent pour des injections sous-cutanées de 1 cgr 5. De plus, la marge déjà très faible chez le lapin entre la dose hypoglycémiante et la dose toxique n'existe plus. Les réactions gastro-intestinales, vomissements précoces, diarrhée muco-sanguinolente apparaissent très rapidement. Ces résultats décevants furent suivis d'observations plus satisfaisantes. En Allemagne, Müller et

Reinwein firent des essais sur le chien, puis de l'expérimentation clinique. Leurs recherches furent reprises par Simonet et Tanret. Les uns et les autres tombèrent d'accord sur ce fait : Si des doses de 1 à 2 centigrammes donnent de faibles variations avec tendance à l'hypoglycémie, des doses plus faibles agissent tout autrement. Avec 4 mgr. par kg. chez l'animal à jeun, l'hypoglycémie se manifeste lentement. Le maximum s'établit 10 à 16 heures après l'injection, le sucre baisse de 13 à 22 %, puis tend à revenir à son taux primitif. Un chien dont la glycémie était relativement élevée avait fait une poussée d'hyperglycémie. Le même fait avait été noté plusieurs fois chez le lapin. Cette concordance entre la glycémie assez élevée et l'hyperglycémie consécutive à l'absorption de galépine était même la constatation la plus importante faite sur les différences d'action du produit.

Remarquons avec les auteurs qu'une forte glycémie primitive coïncide généralement avec de fortes réserves de glycogène ; en pareil cas la moindre hypoglycémie passagère peut être rapidement compensée, et au-delà, par la mobilisation de ces réserves.

Avec la dose de 4 milligrammes, Reinwein et Müller avaient obtenu un abaissement de la glycémie de 40 à 50 %. Une dose de 3 mgr. par kg. était presque sans influence, et, fait curieux, une dose de 6 mgr. était aussi peu efficace, sans préjudice des effets toxiques concomitants (vomissements, diarrhée, amaigrissement, parfois hémorragies intestinales), surtout si l'administration était prolongée pendant plusieurs jours. On pouvait penser qu'une hyperglycémie provoquée par injection de glucose ne serait pas combattue par une injection simul-

tanée de galépine. C'est ce que l'expérience a démontré. Rathery était arrivé au même résultat chez le chien en utilisant la synthaline ; mais chez l'homme sain, il a montré que cette hyperglycémie provoquée était abaissée soit par la synthaline, soit par la galépine. Chez un chien totalement dépancréaté, une injection de sulfate de galépine (4 mgr. par kg.) n'eut aucune influence sur la glycémie, la glycosurie baissa légèrement, mais dès la deuxième injection, il fallut s'arrêter en raison d'hémorragies intestinales et du mauvais état de l'animal. D'autres expériences furent tentées avec le même insuccès sur le chien dépancréaté. Dès qu'on élevait la dose du produit à 1 cgr par kg les animaux succombaient. L'autopsie révélait des ulcérations du duodénum et une dégénérescence graisseuse du foie.

C'est dans ces conditions peu rassurantes, que l'un des auteurs voulut expérimenter sur lui-même. Il se soumit au jeûne pendant 36 heures après le repas du soir ; la glycémie dosée toutes les 12 heures fut successivement de 1 gr. 02 — 0,96 — 0,92, puis les dosages furent répétés dans les mêmes conditions après ingestion de 2 mgr. de sulfate de galépine par kg., soit 140 mgr., l'alcaloïde étant pris 12 heures après le repas du soir : le chiffre initial étant de 0 gr. 99, la glycémie minima fut de 0,81. Avec 3 mgr. par kg., le résultat ne fut pas plus favorable ; avec 4 mgr. les vomissements apparurent. L'abaissement de la glycosurie provoquée par l'alcaloïde, comparée à l'abaissement produit par le jeûne simple, ne dépasse pas 5 à 10 %. Des doses quotidiennes de 4 mgr. prises en deux fois et mélangées aux aliments furent bien supportées, elles ont donné, le deuxième jour, un abaissement

de 22 %, puis la glycémie est remontée rapidement à son taux primitif, malgré l'absorption continue de sulfate de galépine pendant sept jours. Il y a accoutumance chez l'homme comme chez le chien. Reinwein et Müller avaient obtenu, sur eux-mêmes, un abaissement plus marqué (41 %). Ils ont expérimenté ensuite sur des diabétiques, et dans des cas légers, ils ont enregistré des résultats assez satisfaisants.

En résumé, la galépine apparaît comme un produit hypoglycémiant médiocre et d'une toxicité très marquée, qui ne laisse guère l'espoir de l'utiliser comme médicament, malgré les conclusions de Reinwein et Müller.

2° L'AGMATINE ET SES HOMOLOGUES. — En est-il de même des autres guanidines substituées, de constitution un peu plus complexe ? D'abord des amino-polyméthyl-guanidines ?

Pour répondre à cette question, il nous faut revenir aux expériences réalisées par Frank en 1924, avec l'agmatine ou tétraméthyl-amino-guanidine. Cette substance agit sur le sucre du sang à des doses qui ne provoquent encore aucun symptôme d'intoxication. L'animal de choix est toujours le lapin : En injectant 0 gr. 08 à 0 gr. 10 par kg., on obtient une hypoglycémie de 30 % au maximum. Les chiffres les plus favorables étaient de 1 gr. 20 de glucose par litre de sang avant l'injection, et de 0 gr. 85 trois heures après. Quand on augmente les doses, il en résulte d'abord une hyperglycémie qui peut être suivie lentement d'une forte diminution du sucre du sang, d'où peut résulter une attaque de crampes avec issue mortelle rapide. Les choses se présentent d'une autre manière

dans une combinaison plus riche d'un groupe méthyle : l'amino-pentylène-guanidine.

Ici, il n'y a pas d'état intermédiaire d'hyperglycémie. On peut déclancher un complexe hypoglycémique avec une dose de 0 gr. 20 par kg. ; cet effet ressemble dans tous ses détails à celui de l'Insuline. Quand on introduit dans les veines quelques gouttes de solution de glucose, les crampes disparaissent presque instantanément et l'animal est sauvé. Les crampes ne sont plus principalement des crampes toniques d'extension, comme c'est le cas avec la guanidine, mais des mouvements de rotation que l'animal exécute autour de son axe, et qui le font sauter sur la table d'expérience. Ces mouvements donnent assez l'aspect des convulsions insuliniennes.

Voici un exemple des résultats obtenus par Frank avec la pentylène-amino-guanidine en injection sous-cutanée :

Un lapin de 1 kilog. reçoit 0 gr. 20 de substance. En 2 heures 40 sa glycémie, qui était de 1 gr. 13, tombe à 0 gr. 49 ; à ce moment les convulsions apparaissent, mais sont arrêtées par une injection intraveineuse de 20 cc. de glucose à 5 %.

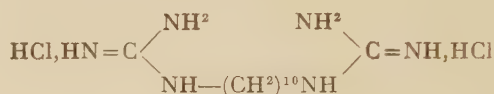
Une telle supériorité de la pentaméthylène amino-guanidine sur la tétra, permettait d'espérer pour les homologues supérieurs une action encore plus marquée. Il n'en fut rien, l'hexaméthylène amino-guanidine ne fut pas supérieure à la penta, son action fut analogue. Des essais furent entrepris avec les dérivés octo, deca, etc., puis avec toutes les combinaisons possibles de la guanidine. Plus de 300 composés préparés par Schering furent essayés sur l'animal, mais seules les polyméthyl-di-guanidines se montrèrent très actives et laissèrent les autres substances hypoglycémiantes loin derrière elles.

Leur découverte est incontestablement une surprise de préparation. C'est en préparant l'agmatine, puis la pentaméthylène-aminoguanidine que Kiessel ainsi que Ripke les ont obtenues. Elles se forment dans la synthèse de Heyn comme dans celle Kossel.

Frank constata bientôt que la pentaméthylène-diguanidine était deux fois plus active que l'amino-pentaméthylène-monoguanidine. La dose hypoglycémiant convulsivante étant abaissée à 0 gr. 10 par kg., il se demanda alors si dans cette série l'allongement de la chaîne augmenterait l'activité des substances : « Par analogie avec la règle de la série homologue, d'après laquelle la force narcotique des alcools et des alkyls-uréthanes croît avec l'allongement de la chaîne carbonée, par analogie également avec l'action sympathico-mimétique des amines primaires, qui croît de la butyl à l'héxyl-amine, j'ai pensé que j'obtiendrais des succès en englobant des homologues plus élevés de nos corps dans le cercle de l'expérience, espérant une action potentielle plus grande et peut-être aussi une plus forte dissociation entre la diminution du sucre du sang et les influences toxiques générales de la guanidine. Cette idée s'est montrée fructueuse ; il est vrai que dans les amino-guanidines, la prolongation de la chaîne avait peu d'importance, mais dans les diguanidines, elle se montrait extraordinairement active. Plus la chaîne devient longue, dans la synthèse de Heyn, plus les diguanidines prédominent et quand il y a un grand nombre de groupes méthyle, elles se forment presque exclusivement. Ce sont celles-ci qui déterminent avec les plus petites doses, chez le lapin, après 24 heures de jeûne, le complexe hypoglycémique. »

La dose convulsivante limite, qui est de 0 gr. 03 par kg. avec l'hexaméthylène-diguanidine, tombe à 0,006 avec l'octo. et à 0,003 avec la déca.

Cette décaméthylène-di-guanidine qui se forme presque uniquement par action de la décaméthylène-diamine sur le sulfate de méthyl-iso-thio-urée (synthèse de Heyn) est utilisée sous forme de dichlorhydrate. C'est le produit introduit par Frank dans la thérapeutique du diabète sous le nom de de synthaline :



3° LA SYNTHALINE. — La constitution de la synthaline fut tenue secrète durant quelques mois ; l'on croyait alors que c'était la décaméthylène guanidine. Ce n'est qu'en septembre 1927 que sa formule chimique réelle fut dévoilée. Cette substance est nettement supérieure à la monoguanidine correspondante. Le tableau suivant donne une idée nette de son activité :

Lapin de 1 kg. 400 auquel on injecte 3 mgr. par kg (soit 4 mgr. 2) de synthaline :

Sucre du sang		
9 Juillet 1926	8 h. 15	1 gr. 31 0/00
	8 h. 45	1 gr. 24
	10 h. 15	1 gr. 31
	11 h. 45	1 gr. 15
	3 h.	0 gr. 97
	6 h. 30	0 gr. 57

Les crampes surviennent alors, mais l'animal se remet vite par l'injection intraveineuse de glucose.

Remarquons tout de suite que l'action de la synthaline est beaucoup plus lente que celle de l'Insuline. L'effet maximum est obtenu 10 heures après l'injection.

Toutes les expériences furent d'abord exécutées par injections hypodermiques des dérivés de la guanidine. Mais il était à prévoir que ces substances synthétiques, capables de résister à l'action brutale des réactifs chimiques, et dont le poids moléculaire était relativement faible, seraient susceptibles d'être absorbées sans transformation par la muqueuse intestinale, contrairement à l'Insuline qui est facilement attaquée par les sucs digestifs, en raison de sa nature polypeptique. Cette hypothèse fut facilement confirmée. Les essais par voie buccale établirent facilement ce fait très important au point de vue pratique : le séjour dans l'estomac et l'intestin n'enlève presque rien à l'activité des guanidines substituées. La dose limite des crampes qui était de 0 gr. 03 par kg. pour l'hexaméthylène-di-guanidine utilisée en injections hypodermiques devient de 0 gr. 05 per os. En général, la quantité équivalente par voie buccale est égale à une fois et demie la quantité introduite par injection. La galégine ne fait pas exception à cette règle ; elle a été également essayée par Frank, qui s'est montré surpris de la susceptibilité particulière des chiens pour ce produit, car ces animaux supportent aussi bien la synthaline que les lapins.

Tout naturellement les auteurs allemands voulurent continuer leurs expériences, non plus sur des animaux normaux, mais sur des organismes présentant une assimilation insuffisante des hydrates de carbone ; tout d'abord sur le chien dépancréaté, puis avec beaucoup de précautions sur l'homme atteint de diabète. Les résultats dépassèrent leurs espérances.

Ils les résument ainsi :

« En nous basant sur notre propre matériel, qui se chiffre par 400 cas, et sur les confirmations compétentes venues de tous côtés, il ne nous paraît pas douteux que l'hyperglycémie et la glycosurie sont favorablement influencées par l'absorption des diguanidines à partir de l'octo (il a été surtout donné de la synthaline), à tel point qu'un diabétique qui n'avait plus de sucre et qui avait été rendu tel par l'art diététique, a pu ajouter à sa nourriture 60 à 100 grammes de pain sans qu'il apparut de nouveau du sucre dans son urine ».

Ce cas particulier indique d'une façon nette mais restrictive quelle est la valeur thérapeutique pratique de la synthaline.

Tous les auteurs français et allemands sont d'accord sur ce point : *lorsque le régime strict suffit pour arrêter la glycosurie, la synthaline permet facilement d'assimiler un supplément de 60 à 100 grammes de pain.*

C'est un fait que nous avons vérifié nous-même et nous nous rallions également à cette conclusion.

Mais Frank va plus loin, il donne des résultats obtenus, chez l'homme, dans des diabètes assez graves avec des doses de synthaline suffisamment faibles. Le tableau suivant est assez significatif :

SYNTHALINE (absorbé per os)	SUCRE URINAIRE (par jour)	SUCRE DU SANG
28 mai »	60 gr.	4 gr. 14
29 » »	55 gr.	
30 » 30 mgr.	32 gr.	
1 ^{er} juin 45 mgr.	18 gr.	
2 » 45 mgr.	10 gr.	
3 » 45 mgr.	9 gr.	3 gr. 25
4 »	5 gr.	3 gr. 06
5 »	24 gr.	
6 »	48 gr.	
7 »	48 gr.	
8 » 30 mgr.	26 gr.	
9 » 30 mgr.	18 gr.	3 gr. 66
10 » 30 mgr.	9 gr.	
11 » 30 mgr.	5 gr.	3 gr. 14
12 » 30 mgr.	0 gr.	2 gr. 59
13 » 30 mgr.	0 gr.	2 gr. 41

L'abaissement régulier de la glycémie de 4 gr. 14 à 2 gr. 31 en quinze jours est particulièrement remarquable ; l'Insuline donne rarement un résultat meilleur. Après suppression de la médication, la glycosurie est revenue à son ancienne valeur. Dans ce cas, il n'y avait pas d'acidose, mais de nombreux auteurs allemands ont démontré que de petites quantités d'acides diacétique et β oxybutyrique (5 à 10 gr. par 24 heures pour ce dernier) peuvent être éliminées de l'urine en même temps que le sucre sous l'influence de la synthaline.

Peut-on espérer davantage ? Au point de vue pratique,

bien rarement en raison de la toxicité du produit, mais d'après Frank, il est certain « que si l'on pouvait ne pas tenir compte des accidents causés par la toxicité de la préparation, les formes les plus sévères du trouble du métabolisme et leur phase la plus dangereuse : le coma diabétique, pourraient être combattues avec succès par la synthaline ».

Cliniquement elle ne permet guère de faire disparaître plus de 30 à 50 grammes de glucose dans l'urine et elle ne peut abaisser la glycémie que jusqu'au seuil (1 gr. 70 à 1 gr. 90 0/00). Mais les résultats fournis par l'expérimentation sur le chien dépancréaté permettent de se rendre compte de la puissance du médicament, lorsqu'on l'utilise à doses suffisantes. Frank nous cite le cas suivant :

Chez un chien, le troisième jour après l'extirpation totale du pancréas on fait une injection sous-cutanée de 60 milligrammes de synthaline, soit 10 mgr. par kilog. (l'animal étant à jeun) ; le sucre du sang, dosé immédiatement avant, est de 4 gr. 26 par litre. Une heure après on constate que la glycémie est de 4 gr. 55, puis elle baisse graduellement toutes les heures jusqu'à tomber à 0 gr. 90 neuf heures après l'injection. Cette importante hypoglycémie relative, a été suivie de contractions toniques et cloniques. Après injection de 100 cc. de solution glucosée à cinq pour cent, l'animal s'est bien remis.

Sur un autre chien on a opéré un mois avant une extirpation partielle du pancréas, le dérangement dans le métabolisme s'est fait progressivement, de sorte qu'en le nourrissant exclusivement avec de la viande les quantités de sucre étaient éliminées proportionnellement au quotient $D/N = 2,8$ (de Minkowski). Frank lui a alors injecté sous la

peau 50 milligr. d'octo-di-guanidine. Le sucre urinaire, qui était de 31 gr. 3, a disparu le lendemain tandis que la glycémie passait de 2 gr. 98 à 1 gr. 59.

Dans ces deux cas, il s'agit de formes sévères : le premier en raison de la glycémie élevée malgré trois jours de jeune, le deuxième à cause de la glycémie voisine de 3 grammes, malgré une régime exclusivement carné, ce qui permet d'admettre que la moitié des molécules d'albumine sont transformées en glucose. Celui-ci est utilisé à peu près complètement sous l'influence de la synthaline.

Malgré le trouble considérable du métabolisme des hydrates de carbone, qui résulte de l'ablation du pancréas, on ne constate pas d'acidose notable chez le chien, probablement parce qu'une partie du sucre qui provient des molécules d'albumine peut encore être utilisée par lui. Au contraire, on réussit à rendre un chien très acidotique à l'aide de la phloridzine, quand on le laisse jeuner en même temps. On présume que dans le diabète maxima de la phloridzine, dans lequel le quotient D/N, d'après Lusk est de 3,65, la totalité du sucre formé à partir de l'albumine est éliminée complètement par l'animal, de sorte qu'il n'a plus d'hydrates de carbone disponibles dans le ²⁶feu desquels les graisses pourraient brûler.

« Snapper et Ostreicher ont étudié l'influence de la synthaline sur l'acidose de la phloridzine et sont arrivés à des résultats remarquables. Ils attendaient pour faire ingérer la synthaline, que les chiens soient somnolents, qu'ils montrent une respiration profonde et qu'ils ne réagissent presque plus aux excitations : qu'ils soient dans le coma. Déjà, après la première absorption buccale de synthaline, il était éliminé beaucoup moins d'acétone et

d'acide β oxybutyrique que le jour précédent et 8 à 12 heures après la deuxième absorption, ces mêmes chiens, qu'on pouvait considérer en partie comme moribonds, redevenaient frais et joyeux dans leur cage, buvaient spontanément et montraient de vives réactions de défense ».

Pour démontrer l'effet de la médication sur l'élimination des corps cétoniques les deux auteurs donnent l'exemple suivant : Dans un cas, sous l'influence de la synthaline, l'acétone préformée et l'acide diacétique diminuaient de 0 gr. 55 à 0 gr. 016 (par jour) et l'acide β oxybutyrique de 1 gr. 4 à 0 gr. 04. Ces chiens pesaient 6 à 9 kgs et recevaient 75 à 100 mgr. de synthaline en deux jours, c'est-à-dire 10 mgr. au moins par kg.

Des doses aussi élevées ne donnaient d'ailleurs que des guérisons apparentes et d'un intérêt tout théorique, car les animaux mourraient quelques jours après, gravement intoxiqués par le médicament.

« Si l'on pouvait penser à employer des doses analogues, pour les usages thérapeutiques, ajoute Frank, on pourrait sûrement, avec la synthaline, aussi bien qu'avec l'Insuline, réveiller l'homme du coma et le sauver ».

Mais le but du clinicien n'étant pas de remplacer une auto-intoxication par une intoxication artificielle, tout aussi fatale, l'Insuline reste la seule arme efficace contre le terrible coma diabétique. D'ailleurs avant de causer une intoxication mortelle la synthaline manifeste sa toxicité par des symptômes assez bénins, mais d'une constance remarquable.

Avec des doses très inférieures aux doses mortelles, mais suffisantes pour agir très nettement sur la glycémie et par suite sur la glycosurie, on constate qu'elle provoque au

bout de quelques jours, chez tous les animaux, des troubles gastro-intestinaux, et en premier lieu une anorexie telle qu'ils finissent par refuser toute nourriture. Dans ces conditions les animaux maigrissent rapidement et leur état général périclité.

Cette action semble propre au noyau guanidine, elle est en tous cas, commune à tous ses dérivés. Nous l'avons signalé déjà à propos de la galégine. Frank l'avait remarquée chez le chat en étudiant l'action toxique de la guanidine. Chez le chien il l'a retrouvée pour toutes les diguanidines :

« Les animaux refusaient la nourriture et quelquefois vomissaient ; ils paraissaient faibles et restaient couchés dans leur cage, sans manifester de l'intérêt pour l'entourage. »

Tous ces troubles sont d'origine centrale, car on les observe aussi nettement en injection sous-cutanée qu'après ingestion.

III. — Recherches anatomo-pathologiques et physiologiques. Mécanisme de l'intoxication

Pour des doses de synthaline de 4 mgr. par kg. d'animal (avec des chiens de 5 à 10 kgs), Frank et ses collaborateurs ont constaté qu'il se produisait assez souvent un état de faiblesse progressive et que les animaux mouraient après 3 à 5 jours, sans apparition d'autres symptômes.

A l'autopsie on ne constatait aucune lésion nette des organes. Jusqu'à présent, les recherches anatomo-patho-

logiques entreprises pour préciser le mécanisme de l'intoxication par la synthaline, n'ont pas donné de résultats appréciables. Il était surtout important de contrôler les dommages causés aux organes et en particulier au foie, par des doses légèrement supérieures à celles que l'on pourrait utiliser en clinique.

C'est ce que Frank et bien d'autres auteurs allemands ont essayé, sans succès, de mettre en relief, dès que la synthaline est entrée dans la thérapeutique du diabète. Pour ces doses moyennes, la cellule hépatothique est intacte, à part une très légère dégénérescence graisseuse, que l'on peut attribuer à la faim ou à la disparition du glycogène.

Même avec des doses plus élevées, il n'y a jamais infiltration graisseuse massive, comme dans l'intoxication par le phosphore ou l'hydrazine.

Plus récemment, Arndt Müller et Elisabeth Schemann ont repris avec plus de minutie des expériences semblables sur le lapin, dans le but de trouver les critères anatomiques et physiologiques de l'intoxication. Leurs recherches expérimentales ont porté sur trois points principaux : 1° variations du sucre du sang ; 2° métabolisme du glycogène ; 3° lésions du foie et des autres organes. Sur ce dernier point leurs constatations sont négatives.

Ils ont donné aux animaux des doses faibles, mais quotidiennement répétées pendant une longue durée, pour aboutir invariablement à la mort de l'animal.

Une première fois ils ont donné 2 milligr. par jour et par kg. pendant deux jours, puis 3 mgr. pendant quatre jours, au bout desquels l'animal a succombé. En ménageant davantage les autres animaux, ils ont eu une survie

de quatre semaines, avec 1 mgr. par kg. et par jour pendant une semaine, puis 2 mgr. les jours suivants ; enfin, un lapin de 1 kg. a survécu deux mois avec 2 mgr. tous les deux jours pendant quatre semaines, 2 mgr. par jour pendant trois semaines, et les derniers jours 3 mgr.

Dans tous les cas ils ont observé une diminution croissante du poids due à une perte correspondante de l'appétit. Même lorsque les troubles dyspeptiques disparaissent on ne constate jamais un arrêt dans l'amaigrissement. Sur ce point particulier, le contraste est frappant entre l'action de l'Insuline et celle de la Synthaline. Au cours de ces expériences de longue durée les auteurs n'ont jamais observé de crampes, mais simplement une cachexie progressive, sans réactions violentes.

Les résultats morphologiques de ces recherches sont médiocres. Il faut noter avant tout la pauvreté en glycogène du foie et des muscles. Il n'y a pas lieu de s'en étonner : tout se passe comme si les animaux succombaient à la faim.

La structure des cellules hépatiques ne différait pas sensiblement des préparations témoins. L'aspect restait le même dans les deux cas, pour le noyau, pour le protoplasma et même pour les mitochondries que les auteurs ont spécialement étudiées. On ne trouvait pas un dépôt important de matières grasses, pas de pigments ictériques et surtout pas de réactions inflammatoires : pas de signes d'hépatite. Les autres organes, et spécialement les reins, ne présentaient aucune lésion.

En France, Rathery, avec Millot et Kourilsky ont cherché à se rendre compte de l'action possible de la synthaline sur le foie et le rein chez le chien normal ou dépan-

créaté, présentant des reins normaux ou antérieurement lésés. Ils n'ont retrouvé aucune altération nette au niveau de ces organes, en traitant les chiens pendant 10 jours environ avec 20 mgr. de synthaline. Cependant plusieurs de leurs animaux maigrissaient et semblaient mal supporter le médicament. Il est vrai que les doses administrées (par la bouche) étaient très supérieures à celles qui sont prescrites chez l'homme.

L'influence toxique non douteuse de la synthaline n'a donc pas de corollaire histologique saisissable.

En l'absence de méthodes morphologiques, était-il possible de se rendre compte des troubles profonds causés à l'organisme, par l'absorption continue d'une substance toxique, à doses modérées mais suffisantes pour aboutir à la mort de l'animal au bout d'un temps plus ou moins long ?

Les méthodes physiologiques nous renseignent un peu mieux. Les Allemands ont surtout étudié l'appareil circulatoire. Junkmann note, chez la grenouille, des accidents paralytiques à la dose de 1 milligr. par 10 grammes d'animal, le cœur de la grenouille, isolé, dénote des phénomènes de fibrillation auriculaire et une augmentation du temps de la conduction auriculo-ventriculaire.

Chez la souris blanche et le lapin on observe des convulsions, avec paralysie respiratoire. Chez le chien, à la dose de 10 mgr. par kg. en injection sous-cutanée, on constate des vomissements, de la diarrhée et la mort par paralysie respiratoire. Chez le lapin et le chat, on observe une chute de la pression artérielle avec vasodilatation périphérique en même temps qu'une paralysie du vague.

Sur les vaisseaux isolés, la synthaline produirait de la

vaso-dilatation à petites doses, de la vaso-constriction aux fortes doses. Sur l'intestin isolé on note une diminution passagère des contractions. Mais la synthaline n'entrave pas l'action de l'adrénaline sur l'intestin isolé du lapin.

Reprenant l'examen de l'appareil circulatoire après l'absorption de petites doses de synthaline, Junkmann a observé qu'à partir de 1 mgr. par kg. d'animal, en injection intraveineuse, il se produit une forte et durable diminution de la pression sanguine qu'on peut attribuer à une vaso-dilatation *périphérique* dans le domaine splanchnique. Les auteurs allemands semblent donc admettre que si la masse sanguine se porte vers les organes abdominaux, ce n'est que vers les couches superficielles (muscleuse et séreuse), que la vaso-dilatation et par suite l'hypémie se font sentir.

Pour Frank « cette diminution de la quantité de sang, circulant au niveau des muqueuses de l'estomac et de l'intestin, nous montre le chemin pour la compréhension du complexe des symptômes gastro-intestinaux ».

« Je rappelle, dit-il, l'entérite anaphylactique et les apparitions d'excitations gastro-intestinales sous l'influence des soi-disant toxiques des capillaires ».

Cette conception ne nous paraît pas très claire : puisque Junkmann, lui-même, a observé qu'une petite dose de synthaline produit sur les vaisseaux isolés une vaso-dilatation (tandis qu'une forte dose produit de la vaso-constriction), puisque ces mêmes doses thérapeutiques provoquent de la diarrhée chez l'homme comme chez l'animal lorsqu'elles sont mal tolérées, il serait plus simple d'admettre une dilatation des capillaires même au niveau des muqueuses, d'où hypersécrétion et diarrhée.

Mais beaucoup d'auteurs admettent surtout une action directe de la synthaline sur le foie, ce qui suffit pour provoquer de la diarrhée. Cette action n'ayant été vérifiée ni par l'anatomie macroscopique, ni par l'histologie, que reste-t-il comme moyen de contrôle ?

L'examen des différentes fonctions hépatiques ne peut guère se faire que par l'analyse des urines, complétée par celle du sang ; du même coup on pourra se rendre compte des troubles rénaux éventuels. Nous reviendrons sur ce point dans l'étude clinique du médicament. Disons tout de suite que, sur l'animal, on n'a observé aucun trouble important de ces deux fonctions pour de faibles doses de synthaline : pas d'albuminurie, pas de rétention uréique ou chlorurée, pas d'apparition de pigments ou de sels biliaires dans les urines. Quant aux fortes doses, elles produisent une intoxication rapide et la mort survient avant que le foie ou le rein n'aient pu signaler leur déficience. En clinique une seule observation a été signalée par quelques-uns, mais d'autres la contestent : ce serait l'urobilinurie.

Que faut-il conclure du mécanisme de l'intoxication, devant un aussi grand nombre de faits négatifs, mêlés à quelques rares constatations positives ?

Comme tous les médicaments chimiques actifs à faible dose, la synthaline est toxique. Sur quel organe ou sur quel système agit-elle principalement et dans quelle catégorie de poisons doit-on la ranger ?

Rabuteau ne l'aurait vraisemblablement pas classée parmi les poisons hématiques ni parmi les poisons musculaires, encore moins parmi les corrosifs. Elle ne donne aucune altération du sang révélablé par examen direct et

par examen des urines ; les muscles et parmi eux le plus sensible, le cœur, ne sont pas atteints, sauf pour des doses très élevées, rapidement mortelles, qui provoquent de la fibrillation auriculaire, mais dans ce cas le système nerveux joue peut-être un rôle important. Si les parenchymes hépathiques et rénaux sont touchés, les lésions ne sont pas révélables, les troubles fonctionnels eux-mêmes sont très restreints.

Il ne reste donc dans la classification de Rabuteau qu'une seule famille de poisons dans laquelle puisse prendre place la synthaline : celle des poisons neurotiques.

Les contractions toniques et cloniques, les crampes mortelles, non curables par le glucose, provoquées par de fortes doses de synthaline, par des doses moindres des autres composés guanidiques, indiquent bien que le système nerveux est touché plus que tout autre système. Les troubles réflexes produits par de petites doses, la paralysie du vague, la mort par arrêt du diaphragme pour des doses massives, confirment encore cette opinion. Enfin l'absence de constatations anatomo-pathologiques est également en faveur de cette hypothèse.

IV. — Mécanisme d'action de la synthaline

Après avoir examiné les propriétés de la synthaline sur l'organisme animal et nous être arrêté un instant sur sa toxicité, ainsi que sur le mécanisme de cette action néfaste lorsque les doses employées sont trop élevées, il est assez naturel de revenir à son action utile et d'éclaircir autant que possible le mécanisme de cette hypoglycémie.

Dès que l'expérimentation et la clinique eurent montré que la synthaline agissait à peu près comme l'Insuline sur la glycosurie et même sur la glycémie, plusieurs physiologistes se demandèrent si le glucose qui disparaissait était réellement utilisé par l'organisme. Le problème s'était déjà posé pour l'Insuline, d'ailleurs il n'est pas encore entièrement résolu. Il est intimement lié à la physiologie pathologique du diabète. Les deux hypothèses formulées au milieu du siècle dernier pour expliquer l'hyperglycémie consécutive à l'ablation du pancréas ont été envisagées à nouveau : 1° trouble de la fonction glycogénique (glycogénèse ou glycogénolyse), la sécrétion pancréatique servant à régulariser cette fonction ; 2° disparition de la glycolyse tissulaire lorsque le ferment glycolytique vient à manquer.

Une troisième hypothèse a été émise : transformation du glucose en un sucre non réducteur qui serait un stade du métabolisme normal, mais elle est encore assez discutée. Entre les deux premières, la seconde a prévalu : la découverte de l'Insuline a contribué à la consolider. Mann et Magath ont réussi à faire vivre des chiens plusieurs jours après l'ablation du foie et ils ont vu que l'Insuline provoquait facilement l'apparition d'un syndrome hypoglycémique, curable par injection de glucose. D'autres expériences assez différentes, mais tendant au même but, ont également permis de « sortir de l'ornière hépatique ».

Frank, en digne élève de Minkowski, n'a pas hésité à prendre parti pour la glycolyse tissulaire sous l'influence de la sécrétion pancréatique. Les expériences qu'il a réalisées avec Nothmann et Wagner sont venues confirmer cette opinion. Ils injectèrent de l'Insuline dans l'artère fémorale.

rale de plusieurs lapins et dix minutes plus tard ils prélèverent du sang dans le ventricule gauche et dans la veine fémorale ; ils trouvèrent une différence plus marquée que chez les témoins : 0,4 pour 1.000 chez ceux-ci, 0,50 chez ceux-là.

Bien d'autres expérimentateurs arrivèrent au même résultat. Nous ne citerons que Chambon, qui irrigue le muscle avec une solution glucosée et constate qu'il n'absorbe pas de glucose, mais en cède au liquide de perfusion, il démontre que le phénomène est inversé après addition d'Insuline.

Frank recommence ses expériences avec la synthaline, qu'il injecta dans les artères fémorales d'un chien rendu diabétique par ablation du pancréas ; il constata une diminution plus grande du glucose dans le sang des veines fémorales que dans le sang artériel prélevé en même temps.

Ceci démontre que sous l'influence de la synthaline, les muscles sont capables d'utiliser le sucre du sang qui les traverse : « Il ne résulte pas de ces expériences, dit Frank, que le sucre est en même temps dédoublé et oxydé, mais ceci est fort probable, ainsi qu'il résulte des expériences de Lesser, Dale et de leurs collaborateurs ; d'après celles-ci, il nous est démontré qu'une forme intermédiaire inconnue, dans laquelle le sucre est accumulé, n'existe pas ».

Ainsi Frank ne croit pas à l'existence du glucose γ de Winter et Smith qui a eu son heure de succès (de courte durée il est vrai) pas davantage au néoglucose de Lunds-gaard et Holbell, ni au sucre virtuel découvert par Lépine et Boulud, ni même au sucre protéidique (fortement com-

biné) de Bierry. Celui-ci a une existence réelle, généralement admise, mais il est certain que si l'Insuline le fait d'abord augmenter aux dépens du sucre libre qui diminue, le sucre protéidique diminue à son tour si l'on prolonge l'expérience. L'Insuline n'agit donc pas uniquement en transformant les sucres l'un dans l'autre, mais en activant le dédoublement du glucose.

Il est probable que la synthaline agit de même. C'est une étude que Frank a négligé (volontairement, puisqu'il n'admet pas le sucre protéidique) ; nous n'avons pas non plus essayé de l'approfondir, en raison de sa valeur pratique restreinte et des difficultés que l'on rencontre en clinique pour faire de fréquents prélèvements de sang.

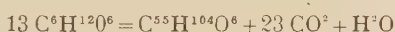
D'ailleurs Frank était décidé, depuis longtemps, à considérer tout abaissement de la glycémie, comme résultant d'une utilisation du glucose par les tissus :

« Si le chien atteint de diabète pancréatique devient aglycosurique par retour du sucre sanguin vers la normale, si un faible degré d'acidose peut être supprimé, déjà par les doses que l'on a coutume d'employer chez les humains, si dans l'expérimentation, même l'intoxication acidotique qui conduit au coma peut être combattue, alors il n'y a qu'une interprétation possible, c'est que les hydrates de carbone entrent dans le processus du métabolisme.

Frank fait également grand cas des expériences réalisées d'après ses indications par Lublin sur le quotient respiratoire dans le diabète grave. Sous l'influence de la synthaline, le quotient respiratoire serait monté dans un cas de 0,729 à 0,83 après absorption de 30 gr. de glucose, tandis qu'antérieurement il se maintenait entre 0,65 et 0,70. Dans un second cas il se serait élevé de 0,749 à 0,967.

Il n'hésite donc pas à conclure à une combustion croissante du glucose sous l'influence de la synthaline ; « mais je sais fort bien, ajoute-t-il, que cet avis n'est pas partagé par tout le monde. »

En effet, les causes qui augmentent la ventilation pulmonaire, tendent à augmenter l'élimination de CO^2 , sans toujours accroître d'une façon parallèle la consommation d'oxygène. Cette élimination de CO^2 est intimement liée aux variations du pH sanguin. D'autre part, il peut y avoir augmentation des combustions de l'organisme sans que l'oxygène soit pris à l'extérieur. Ainsi la transformation des hydrates de carbone en graisses libère d'importantes quantités de CO^2 suivant une transformation anaérobie et naturellement exothermique :



Il ne faut donc pas être étonné si l'étude du quotient respiratoire $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ a fourni tant de résultats contradictoires.

A l'action périphérique de la synthaline, s'ajoute une action hépatique d'ailleurs très inférieure à celle de l'Insuline. Elle permettrait au foie de fixer de petites quantités de glucose sous forme de glycogène.

D'après Gravenstück et Laqueur, des lapins qui ont jeuné pendant quatre jours ont en moyenne 0,16 % de glycogène dans le foie à l'aide de l'Insuline, ces auteurs ont obtenu des enrichissements allant jusqu'à 3 %.

Frank et ses collaborateurs ont refait les mêmes expériences avec la synthaline. Voici leurs conclusions :

« Après usage de synthaline, les résultats ne sont pas

aussi importants, pourtant nous avons trouvé en moyenne 0,50 % et chez trois animaux nous avons trouvé 1 à 1,3-% de glycogène. A notre avis, ce sont des chiffres qui nous donnent le droit d'admettre une accumulation de glycogène formé à partir de l'albumine. Des corps synthétiques sont donc capables, comme l'Insuline, de favoriser, pour ainsi dire, le dédoublement et l'accumulation du glucose. »

Leur action est toutefois moins rapide : l'hypoglycémie s'installe plus lentement, mais persiste plus longtemps qu'avec l'Insuline.

En dehors du mécanisme indiqué par Frank, on pouvait se demander si la synthaline ne modifiait pas l'insulino-sécrétion. Zunz et La Barre ont essayé de le démontrer à l'aide de l'expérience suivante :

Ils pratiquent une anastomose entre la veine pancréatique principale d'un chien donneur (pesant 15 à 20 kgs) et la jugulaire d'un chien récepteur (pesant 12 à 15 kgs). Ce procédé permet de dériver la plus grande partie de la sécrétion pancréatique vers le chien transfusé.

En déterminant à divers moments la glycémie de l'animal récepteur, ils se rendent compte des variations de l'insulino-sécrétion du chien donneur privé lui-même de sa sécrétion interne pancréatique.

L'hypoglycémie pancréatique entraîne une décharge d'adrénaline, dont les effets hyperglycémiant s'opposent au danger de l'abaissement excessif du sucre du sang. D'autre part l'injection intraveineuse d'adrénaline ne détermine pas une hyperinsulinémie compensatrice. Comme il se pourrait que la synthaline stimule l'adrénalino sécrétion, les animaux en anastomose sont surrénalectomisés

(après anesthésie au chloralose). Voici la technique expérimentale :

On prélève 2 ou 3 cmc. de sang sur chaque chien et on dose le glucose, puis la veine pancréatique du donneur étant reliée à la jugulaire du récepteur, on injecte au premier un ou deux milligr. de synthaline par kilog., dissous dans 10 cmc. d'eau physiologique.

On attend 20 à 25 minutes de transfusion, on sépare les chiens et on prélève à nouveau 2 ou 3 cmc. de sang, une, deux, trois et quatre heures après.

Les auteurs constatent que l'hypoglycémie est très faible chez le donneur, mais bien plus importante chez le récepteur.

Avec 2 mgr. de synthaline par kilog. elle passe en un temps variant de 1 à 3 heures :

Chez le premier chien récepteur, de	1 gr. 11 à 0 gr. 69 0/00
Chez le deuxième — —	1 gr. 08 à 0 gr. 69 0/00
Chez le troisième — —	1 gr. 05 à 0 gr. 42 0/00

Dans une expérience de contrôle (toujours avec 2 mgr. de synthaline par kilog.) on anastomose une veine *périphérique* du donneur à la jugulaire du récepteur (les deux chiens étant également décapsulés). On constate que la glycémie de ce dernier ne varie pas.

Il faut donc admettre que l'hypoglycémie n'est pas due uniquement au passage de la synthaline, lors de la transfusion. Elle paraît bien liée à un accroissement de l'insulino-sécrétion provoquée chez le donneur sous l'influence de la synthaline.

CHAPITRE III

RÉSULTATS CLINIQUES

I. — En Allemagne

La toxicité de la synthaline paraissait être un obstacle à son emploi thérapeutique. Des doses relativement élevées de 4 mgr. par kg. et même la dose convulsivante limite de 3 mgr. par kg. produisaient chez l'animal des troubles digestifs, de l'anorexie, de l'amaigrissement, de la faiblesse progressive et enfin la mort au bout de quelques jours. Il n'était guère indiqué de rechercher de tels résultats en clinique.

Cependant le pouvoir hypoglycémiant si précieux de cette substance inaltérée par les sucs digestifs, ne pouvait rester sans utilisation. D'autant plus que les expériences de Frank avaient été faites au point de vue pharmacodynamique, c'est-à-dire physiologique et toxicologique. On avait recherché le pouvoir maximum et du même coup, constaté et mesuré la toxicité. Mais en abaissant les

doses, en demandant moins à la synthaline, il était sans doute possible d'obtenir une hypoglycémie plus ou moins marquée sans voir apparaître les signes d'intolérance. L'expérimentation avait prouvée que la synthaline était moins toxique que la guanidine (abstraction faite du syndrome hypoglycémiant) et qu'elle était cependant 60 fois plus active sur le glucose sanguin.

La marge était-elle suffisante entre la dose active et la dose toxique ? Cette dernière était bien connue : trois mgr. par kg. (quotidiennement répétés) provoquaient en quelques jours des accidents mortels ; deux mgr. aboutissaient au même résultat en quelques semaines, mais un mgr. était bien supporté par l'animal (normal ou rendu diabétique par ablation du pancréas), surtout si l'on coupait régulièrement la médication par de courtes périodes de repos.

Dès lors, on pouvait commencer chez l'homme par des doses encore plus faibles, d'autant plus que les troubles à prévoir étaient extrêmement bénins : le premier signe d'intolérance étant la diminution de l'appétit, rien n'était à craindre. Bientôt quelques cliniciens allèrent jusqu'à prétendre que c'était parfois un avantage : le diabétique étant presque toujours un gros mangeur, il n'y avait aucun inconvénient à limiter son appétit, tant que le poids se maintenait et que l'état général demeurait bon.

Nous allons voir que des doses quotidiennes de 1/4 à 1/2 mgr. par kg. chez le diabétique, suffisent pour abaisser la glycosurie et la glycémie sans amener de troubles dans les diverses fonctions de l'organisme, à condition d'interrompre tous les trois ou quatre jours par un repos de 24 à 48 heures, pour éviter l'accumulation du médicament.

Frank, Nothmann et Wagner écrivait dès le 3 décembre 1926 (*D. M. Wochenschr.*) qu'en se basant sur leur « immense matériel, qui se chiffre par plus de 400 cas » ils pouvaient affirmer que les diguanidines polyméthylées et surtout la synthaline influençaient favorablement la glycosurie et la glycémie.

Dans la *Klinische Wochenschrift* du 5 nov. 1926, ils citent 70 cas de diabète traités par la synthaline, plusieurs d'entre eux s'accompagnaient de complications chirurgicales. Les observations sont précises ; de nombreuses courbes les accompagnent et témoignent de l'activité incontestable du produit sur la glycosurie, la glycémie, même sur la cétonurie et, paraît-il, davantage sur la cétonémie (on ne voit guère pourquoi). Elles montrent aussi comment deux diabétiques réfractaires à l'Insuline virent disparaître leur glycosurie sous l'action de la synthaline : l'un d'eux éliminait 40 gr. de sucre par jour, sa glycosurie tombe à zéro, chez l'autre elle s'abaisse de 60 à 5 grammes. Le médicament est bien toléré par les tuberculeux et se montre susceptible de guérir le prurit et les diabétiques génitales ; par contre le poids augmente moins qu'après la cure d'Insuline.

La synthaline était administrée en général aux doses de 20 à 25 mgr. deux fois par jour, pendant trois jours, soit 120 à 150 mgr., puis repos le quatrième et parfois le cinquième jour. C'est la posologie habituelle, mais de nombreuses variations sont possibles, nous y reviendrons bientôt. L'administration continue est contre indiquée, car elle donne lieu à des phénomènes d'intolérance, à peu près identiques à ceux que nous avons rencontré dans l'expérimentation sur l'animal : perte d'appétit, douleurs au

creux épigastrique, malaise abdominal avec coliques, puis tendances lipothymiques, nausées, vomissements, diarrhée. Les deux premiers symptômes sont des troubles assez bénins : des « signes d'alarme ». L'anorexie est le plus constant d'entre eux. Il y a d'ailleurs des malades qui supportent admirablement la synthaline et d'autres qui la tolèrent à peine. Disons tout de suite que les femmes sont souvent dans cette dernière catégorie.

Frank fait sur ses 70 observations personnelles les remarques suivantes, confirmées par plusieurs médecins allemands :

La synthaline permet, en général, à un diabétique, d'utiliser 40 à 45 grammes de sucre qui, sans elle, seraient éliminés par les urines. Pour un diabétique léger ou moyen, soumis à un régime convenable, cette quantité d'hydrates de carbone suffit à assurer son équilibre et à prévenir une acidose légère. Même dans les cas graves, on ne peut pas dire que la synthaline soit inefficace. Certains malades qui ne toléraient que 30 gr. d'hydrates de carbone, à l'aide de 50 Unités d'Insuline ont pu bénéficier de la synthaline. On ne doit s'abstenir que dans le coma et dans les états précomateux qui ne peuvent être conjurés que par l'Insuline. L'expérimentation animale nous l'avait démontré. L'action de la synthaline est en effet trop lente et d'ailleurs les doses qu'il faudrait employer seraient mortelles.

Dans les cas les plus graves, on ne peut remplacer l'Insuline par la synthaline. Il existe par contre des cas assez bénins dans lesquels l'Insuline agit peu, son équivalent en glucose se réduit à un gramme par unité clinique. Chez ceux-ci il suffit souvent de donner de la synthaline pen-

dant deux ou trois jours, pour faire disparaître le sucre urinaire pendant cinq ou six jours.

L'Insuline permet en général d'utiliser 1 gr. 25 de glucose par unité. L'équivalent en glucose de la synthaline n'a pu être déterminé que par une observation assez longue. Il est d'environ 1 gr. à 1 gr. 20 pour 1 milligr. de substance. L'Insuline purifiée de Abel qui représente le produit le plus pur que l'on ait obtenu est d'une activité considérable : Un milligr. équivaut à 100 Unités cliniques. Elle est donc 100 à 120 fois plus active que la synthaline (mais celle-ci est un chlorhydrate dont la base constitue les trois quarts du produit, cette base ne serait donc que 75 à 80 fois moins active que l'Insuline). Ces données ne doivent pas être perdues de vue ; on pourra, en général, dans les substitutions, remplacer 1 U. d'Insuline par 1 mgr. de synthaline jusqu'à seulement 50 ou 60 mgr. par jour, les doses supérieures étant mal supportées.

La substitution partielle ou totale de la synthaline à l'Insuline, ou l'alternance des deux médications sont pour les auteurs allemands presque toujours possibles. Frank résume ainsi ses conclusions :

1° La préparation abaisse le sucre urinaire ; 1 milligr. permet d'utiliser 1 gr. 20 de sucre.

2° Elle fait disparaître l'acidose ;

3° Le sucre du sang est ramené au-dessous du seuil qui entraîne la glycosurie ;

4° Les autres symptômes du diabète : polyurie et polydypsie disparaissent. (Nous ajouterons que la polyphagie disparaît peut-être plus qu'on ne voudrait) ;

5° Dans les cas réfractaires à l'Insuline, la préparation

conserve toute son action. Dans les cas compliqués d'infection chirurgicale (furunculose, phlegmon, gangrène) elle peut encore remplacer l'Insuline.

Si toutes ces affirmations étaient universellement admises, la synthèse chimique aurait trouvé un concurrent sérieux à l'Insuline et l'enthousiasme avec lequel Minkowski célèbre la découverte faite par ses élèves, dans son propre laboratoire, n'aurait rien d'exagéré. Malheureusement les résultats ne sont pas tous concordants : A côté d'articles vantant à l'extrême les résultats obtenus et qualifiant la synthaline de « découverte mémorable », on en rencontre d'autres, même en Allemagne, qui font de sages réserves sur sa valeur thérapeutique.

Saint-Lorant (*Münch, méd. Woch*) rapporte que sur neuf cas de diabète traités par la synthaline, il obtint de bons résultats sur trois malades seulement. Dans deux cas l'influence du remède sur l'élimination du sucre se manifesta seulement après une semaine. Chez les quatre derniers, le traitement fut appliqué sans succès. Au début du traitement, des accès de vertiges avec nausées pouvant aller jusqu'aux vomissements furent observés, l'ensemble s'atténua par la suite, à l'exception de la perte d'appétit qui devint de plus en plus marquée.

Grafe observe chez certains malades, qui ne supportent pas la synthaline, de la diarrhée et des vomissements. Ayant essayé, dans un cas grave, de remplacer par la synthaline, une partie de l'Insuline, il observa aussitôt un coma caractéristique.

Jansen aboutit de son côté à des conclusions assez sceptiques.

Dans certains cas la synthaline lui permit d'obtenir

une aglycosurie passagère et dans un cas la disparition de l'acétonurie, mais dans les cas plus graves, il constata la réapparition ultérieure de cette dernière pendant le traitement synthalinique même. La teneur du sang en sucre chez les patients ne diminua que faiblement sans jamais atteindre une valeur normale. De plus, le traitement dut être souvent interrompu par suite des effets secondaires (nausées, vomissements, douleurs abdominales, etc.).

Enfin, l'action de la synthaline fut nulle dans quelques cas rebelles; où il fut impossible d'obtenir une diminution quelconque de la quantité de sucre éliminée. Les essais d'application aux malades d'un traitement combiné insulino-synthalinique eurent pour résultat l'apparition d'une série d'effets secondaires fort désagréables. Jansen a même l'impression nette que les doses d'Insuline nécessaire pour débarrasser l'urine du sucre, après une période synthalinique, sont supérieures à celles qui suffisaient pour maintenir l'aglycosurie avant que le traitement insulinique ne fut remplacé par le traitement synthalinique. Cette observation, rapportée par Lebert et Chabanier, n'a pas été confirmée, ni par ces deux auteurs ni par d'autres.

Enfin, dans un cas de gangrène, Jansen vit la médication synthalinique coïncider avec la rechute de la gangrène du pied, qui avait guéri auparavant par l'application d'Insuline.

Il conclut ainsi : « Quelques malades supportent assurément le traitement synthalinique pendant un temps assez prolongé, mais quant à la majorité des diabétiques observés par nous, nous nous sommes trouvé dans l'obligation d'interrompre le traitement à cause des effets

secondaires de caractère toxique. Dans l'état actuel des choses, les phénomènes secondaires pèsent encore lourdement sur les possibilités pratiques d'application de la synthaline. »

Priesel et Wagner constatent que l'enfant tolère la synthaline encore plus mal que l'adulte : « Nous n'avons pas pu, disent les auteurs, établir d'une façon sûre et précise la réalité d'un effet antidiabétique. L'absence d'une action favorable de la synthaline sur le diabète infantile est confirmée surtout par une diminution du poids des petits malades pendant la période du traitement. Parmi d'autres preuves d'inefficacité de la synthaline, dans le diabète infantile, citons l'augmentation de la teneur du sang en sucre, l'apparition de la glycosurie et de la réaction de Gerhardt, au perchlorure de fer. »

Neubauer, sur huit cas traités par la synthaline, observa des effets toxiques dans sept cas, il assure même avoir constaté l'apparition d'une hyperglycémie au cours du traitement combiné Insuline-Synthaline.

Enfin, Adler dit avoir observé chez la plupart des patients, après quatre à cinq jours d'application de doses relativement faibles (30 à 40 mgr. par jour) une forte réaction du côté estomac-intestin (absence d'appétit, douleurs d'estomac, nausées, vomissements et même diarrhée).

Adler attribue ces effets secondaires à un effet toxique sur le foie. Il en veut pour preuve l'augmentation notable de l'urobilinogène, de même que la possibilité d'ictère observé au cours de la médication synthalinique.

En somme, tous ces auteurs sont d'accord sur le peu d'efficacité de la synthaline dans les formes graves du diabète. En premier lieu chez les enfants qui tolèrent très mal la synthaline.

D'ailleurs les diabètes infantiles et, en général, les diabètes juvéniles sont presque toujours d'un pronostic sombre : la dénutrition est très marquée, l'acidose très fréquente ; l'Insuline permet seulement de retarder, parfois pendant plusieurs années, l'issue fatale.

En second lieu, les diabètes consomptifs, avec acétonurie importante, sont plutôt justiciables de l'Insuline. Enfin, en cas de gangrène ou de complications chirurgicales sérieuses, le médecin doit hésiter à remplacer l'Insuline par la synthaline.

Il reste les formes bénignes, sans glycémie trop élevée, sans dénutrition, sans acidose, sans complications ni médicales ni chirurgicales (prenons comme exemple typique une glycémie de 2 gr. 50 et une glycosurie de 50 gr. par jour). Pour ces cas, Frank trouve peu de contradicteurs parmi ses compatriotes. C'est d'ailleurs là, l'indication véritable qu'il avait posé dès ses premiers essais cliniques.

II. — En France

Le supplice d'une médication hypodermique continue, par ailleurs ruineuse pour le Français moyen, n'avait pas laissé nos cliniciens indifférents. Les publications de Frank furent étudiées avec le plus grand intérêt ; plusieurs médecins des hôpitaux, à Paris et dans les grands centres universitaires, proposèrent cette thérapeutique à leurs malades, trop heureux de ne plus subir de piqûres.

À Paris, Rathery, Harvier, Chabanier et Lebert ; à Strasbourg, Blum et Carlier, Merklen et Wolf, furent, dès le début de 1927, parmi les premiers promoteurs de la synthaline.

A Lyon, MM. Savy et Puig présentèrent à la Société médicale des Hôpitaux, deux cas de diabètes acidosiques traités par la synthaline ; les résultats étaient assez médiocres : aucune amélioration de l'acidose avec les doses classiques de synthaline. Il s'agissait, il est vrai, de diabètes très graves qui n'étaient améliorés que par des doses considérables d'Insuline. Les auteurs ont pensé que dans ces cas, l'Insuline bien tolérée permettait une thérapeutique énergique, que la toxicité relative de la synthaline ne permettait pas de pousser assez loin. M. Mouriquand s'est rangé à cette opinion et a insisté sur la nécessité d'administrer aux diabétiques acidosiques des doses considérables ; chez les enfants il faut donner au moins 80 unités par jour dans ces cas-là.

D'autres insuccès avaient déjà été publiés. Merklen et Wolff citent, entre autres, le cas de deux diabétiques à forme sévère, avec acétonurie permanente et glycémie initiale élevée (supérieure à 3 gr. 50), maintenus en équilibre grâce à un régime pauvre en hydrates de carbone et avec des doses de 30 à 40 unités d'Insuline. Ils n'ont pas estimé avoir le droit, dans ces cas, de supprimer l'Insuline, mais ils ont d'abord cherché à réduire les doses pour arriver à la substitution totale si le succès le leur permettait.

La première malade, âgée de 53 ans, était diabétique depuis huit mois. Un régime de 60 gr. d'hydrates de carbone et de 30 unités d'Insuline par 24 heures avait abaissé sa glycémie de 3 gr. 31 à 2 gr. 30, avait élevé sa réserve alcaline de 48 à 60, avait augmenté son poids de 52 à 53 kilogs ; elle émettait 35 à 45 de sucre par litre d'urine (diurèse 2 l. 800 à 3 litres) avec parfois des tra-

ces d'acétone. Pendant trois jours elle prend de la synthaline : 30 mgr. le premier jour, 30 le deuxième, 20 le troisième, son Insuline maintenue à 30 U le premier jour est abaissée à 20 U le deuxième et supprimée le troisième. La glycémie qui était remontée à 3 gr. 31 au début de l'expérience atteint le surlendemain 4 gr. 35. La réserve alcaline baisse rapidement de 60 à 36 ; la glycosurie monte de 43 à 56 0/00 ; les urines sont acétonuriques par intervalle. Il apparaît un prurit témoin d'un début d'acidose, d'après les antécédents du malade. Ensuite les choses se régularisent dans une certaine mesure, pendant que l'on continue le traitement mixte avec un jour de repos, trois jours de synthaline et ainsi de suite.

La deuxième série (80 mgr. de synthaline et 70 U d'Insuline) abaisse la glycémie à 3 gr. 25 et la glycosurie à 31 gr. 50 0/00 (diurèse 32,50 cc.), pendant que la réserve alcaline remonte à 50.

Mais pendant la troisième série (120 mgr. de synthaline et seulement 20 U d'Insuline) la glycémie remonte d'abord à 3 gr. 93 et rebaisse le dernier jour au point initial (3 gr. 31), la glycosurie varie peu, la réserve alcaline baisse à 36 puis remonte à 48.

A ce moment éclatent des signes d'intolérance : vomissements, somnolence, inappétence ; le poids est tombé à 50 kgs (perte de 3 kgs en dix jours). Les troubles digestifs ont créé, par diminution de l'assimilation, une modification du métabolisme et ont provoqué l'apparition d'acétone, d'autant plus que la malade était presque soustraite à l'action de l'Insuline.

La seconde malade, âgée de 54 ans, reçoit 50 gr. d'hydrates de carbone et 60 Unités d'Insuline qui maintien-

ment sa glycémie à 2 gr. 60 pendant que la glycosurie varie de 3 à 5 gr. par jour ; sa réserve alcaline est de 78, son poids : 59 kgs 500. Pendant cinq jours on lui donne une dose de synthaline croissant de 20 à 50 mgr., tandis que l'on diminue l'Insuline de 60 à 20 Unités.

La glycémie a monté durant ce temps de 2 gr. 62 à 3 gr. 68 et a continué à se maintenir élevée, la glycosurie a atteint 37 gr. ; la réserve alcaline est tombée à 54 ; l'acétone qui faisait défaut est apparue dans les urines. Cliniquement les troubles gastriques habituels apparurent (nausées, vomissements) avec une sensation de pesanteur dans les jambes, fatigue, éblouissements, légers vertiges. En outre, on constate une diminution de la diurèse : 800 cc. le deuxième jour ; le sixième jour, suspension passagère de l'émission urinaire ; on retire par la sonde 150 cc. d'urines sales et albumineuses (toutefois l'urée du sang n'est que de 0 gr. 30 0/00) ; le septième jour, la diurèse n'est que 300 cc. Le poids tombe à 67 kgs 200 (perte de 2 kgs 300 en six jours).

Nous trouvons réuni dans ces deux cas tous les accidents ou incidents qui ont été signalés chez les malades qui supportent mal la synthaline. Il faut d'ailleurs bien remarquer qu'il s'agit de deux femmes et de deux formes graves de diabète.

Si nous avons reproduit avec assez de détails ces deux observations, c'est pour bien montrer, dans deux cas caractéristiques, que l'association des deux médications : Synthaline et Insuline, est très délicate et qu'elle peut échouer complètement. De nombreux auteurs ont signalé ce fait et nous l'avons nous-même constaté dans le service du Professeur Cade. Nous pouvons apporter à l'appui

de cette opinion un résumé des résultats enregistrés par Chabanier et Lebert qui ont observé 27 cas de diabète traités par la synthaline : 19 de ces cas avaient trait à des diabètes graves et 8 à des diabètes dits bénins.

Dans le diabète grave, ils admettent que la synthaline ne peut servir de base exclusive au traitement, mais qu'il faut alterner avec l'Insuline ou associer les deux médications.

Ils ont tenté l'alternance dans sept cas de diabète grave, traités par l'Insuline et amenés par elle à un degré de glycosurie minime ou nul, d'acétonurie nulle avec un état général excellent à tous égards. Or, chez tous, dès l'institution du traitement par la synthaline, suivant les schémas indiqués par Frank, la glycosurie s'est brusquement relevée. Chez trois d'entre eux les doses furent augmentées et portées à 100 et même 150 mgr., mais des troubles importants apparurent : état de mal de mer, avec vertiges, vomissements, coliques, diarrhée, malaise général, etc. Il fallut arrêter la médication. Chez un quatrième malade : même résultat, alors que la dose de synthaline était seulement de 50 mgr. par 24 heures. Chez les trois derniers patients, la glycosurie n'ayant pas dépassé 30 gr., l'essai put être continué plus longtemps malgré de petits signes d'intolérance et une altération de l'état général caractérisé par une perte à peu près complète de l'appétit, un amaigrissement appréciable et une asthénie marquée. Le retour à l'Insuline fit disparaître les malaises et ramena les malades à leur état initial. La glycémie repérée au début du traitement par la synthaline et lors de sa cessation, ou bien n'avait pas bougé, ou avait remonté légèrement. Enfin, les urines des trois derniers malades présentèrent, en fin de traitement, une réaction

d'Imbert et Bonnamour, faible, mais nette. Cette acétonurie peut s'expliquer par l'anorexie coïncidant avec la réapparition de la glycosurie, les malades se trouvèrent soumis à un jeûne hydrocarboné et mobilisèrent leurs réserves grasses et protéiques qui sont cétogènes.

Dans l'association de la Synthaline à l'Insuline, Merklen et Wolf avaient observé, sur deux cas, que la synthaline ajoutée à une dose donnée d'Insuline reste sans action sur la glycémie, la glycosurie et les autres tests du métabolisme hydrocarboné et n'apporte que les malaises résultant de sa toxicité. Chabanier et Lebert sont plus heureux dans une étude de douze cas. A part deux cas dans lesquels la médication n'a pas été tolérée, même à la dose faible de 25 mgr. par 24 heures, il leur a été possible dans les dix autres cas de réaliser par tâtonnement une association des deux médications, en proportions telles que, d'une part, les résultats obtenus antérieurement avec l'Insuline se trouvèrent maintenus et que, d'autre part, les symptômes d'intolérance ne se manifestèrent pas grâce à la faiblesse des doses appliquées. Par contre, chez les dix patients, on observa une perte d'appétit et un état de dépression contrastant avec l'état d'euphorie que les malades signalent pendant le traitement insulinique. C'est un point sur lequel Blum et Carlier ont également insisté et qui paraît, à Chabanier, devoir contre-indiquer l'association des deux médications chaque fois que l'on aura pas de raisons spéciales de réduire les doses d'Insuline.

Caussade et Abel rapportent les résultats obtenus dans un cas de diabète grave chez un enfant de douze ans, traité par l'Insuline et la synthaline. D'une part, l'Insuline

à la dose quotidienne de 45 Unités a rapidement enrayé la menace de coma, supprimé l'acétonurie, abaissé le taux du sucre urinaire et le volume des urines, relevé l'état général, abaissé le taux de la glycémie et augmenté la tolérance aux hydrates de carbone. D'autre part, la synthaline substituée à l'Insuline, à la dose de 12 à 16 centigr. par périodes de quatre jours, séparées par un jour de repos a eu un effet néfaste sur la perméabilité rénale : après quinze jours de traitement, disparition du sucre urinaire, mais aussi diminution notable de l'excrétion uréique et chlorurée, apparition de traces d'albumine dans les urines, augmentation du taux de l'urée sanguine, réascension de la glycémie, amaigrissement ; pas d'intolérance gastrique. L'emploi de la synthaline est suspendu en raison de ce retentissement défavorable sur les reins. Cet échec n'a rien d'étonnant, puisqu'il s'agit d'un diabète infantile avec acidose et même menace de coma, les trois principales contre-indications sont ici réunies, mais le retentissement sur la perméabilité et l'absence de troubles gastriques sont au contraire assez rares et méritent d'être signalés.

A côté de la note pessimiste fournie par les publications précédentes, nous devons citer d'autres auteurs favorables à la synthaline.

D'abord Schwab rapporte 22 cas de diabète, dont un infantile. Il arrive aux conclusions suivantes : « Dans les formes légères et moyennes du diabète, l'action de la synthaline est égale à celle de l'Insuline (diminution du taux de la glycosurie, du sucre sanguin, augmentation du poids, etc.). Appliquée comme cure mixte avec l'Insuline, elle permet d'espacer les injections dans les formes

graves de la maladie. Ce nouveau médicament présente même quelques avantages sur l'Insuline. L'administration par la bouche ne diminue pas son activité. D'autre part, l'effet cumulant de la synthaline permet d'intercaler un jour de repos après quelques jours de traitement. Les phénomènes d'intolérance, tels que : inappétence, fatigue, etc., sont facilement enrayés par l'emploi d'opiacés, de belladone, de $\text{CO}^3 \text{Ca}$ et de camphre monobromé. »

Blum et Carlier sont parmi les partisans les plus ardents de la synthaline.. Leur expérience qui s'étend sur vingt cas et sur une assez grande variété de formes cliniques leur permet d'arriver aux conclusions suivantes :

1° Si l'on excepte les cas très graves, la synthaline peut partiellement remplacer l'Insuline ; son usage permet, ou de diminuer les doses d'Insuline, ou de réduire le nombre des piqûres de deux à une par jour ;

2° « Dans certaines formes de diabète où, avec une hyperglycémie relativement basse et une glycosurie plus ou moins élevée, on note constamment une acétonurie qui peut être forte ; il nous a été possible, grâce à ce produit, de faire baisser dans des proportions considérables cette acétonurie, alors que le régime et le traitement insulini-que appliqués avec rigueur pendant des années n'avaient pu nous donner ce résultat » ;

3° « Chez les diabétiques gros mangeurs, l'administration de synthaline en diminuant l'appétit contribue à réduire l'alimentation et facilite par là le traitement. »

Blum reconnaît les inconvénients : troubles gastro-intestinaux signalés par tous, chez de nombreux sujets, et surtout l'action déprimante qui contraste avec l'action

stimulante de l'Insuline. Mais il considère la synthaline comme un adjuvant utile dans le traitement du diabète.

Boinet et Raybaud ont publié deux observations très détaillées relatives à deux diabétiques en tous points semblables, mais l'un a 24 ans, l'autre 50 ; c'est la seule différence. Le premier n'est pas amélioré par la synthaline ; le deuxième, au contraire, voit sa glycosurie et son acétonurie disparaître, tandis que sa glycémie s'abaisse. Ce second malade privé d'Insuline depuis six jours est maintenu à son régime fixe (300 gr. de pommes de terre, 100 gr. d'épinards, 50 gr. de viande, 60 gr. de beurre), il reçoit 130 mgr. de synthaline par série de quatre jours suivis de un jour de repos. La glycosurie qui était montée à 112 gr. (pour une diurèse de 1 l. 700) tombe en trente jours progressivement à zéro, tandis que la glycémie s'abaisse de 1 gr. 75 à 1 gr. 35. Le malade reprend 2 kgs ; sa diurèse diminue, ce qui est fréquent, mais ce qui n'est pas toujours un avantage (surtout lorsque la diurèse s'abaisse fort au-dessous de la normale).

Remarquons encore que ce cas favorable se trouve chez un homme, d'âge mur, mais surtout qu'il coïncide avec une glycémie initiale modérée.

En France peu de médecins se sont risqués à essayer la synthaline dans les complications chirurgicales, soit comme traitement général, soit en application locale. Quelques publications éparses reproduisant des articles de journaux étrangers nous rapportent parfois des succès inattendus. Ainsi la synthaline, dans certains diabètes insulino-résistants, compliqués d'infections (abcès, phlegmon, gangrène) diminue la glycémie et la glycosurie et favorise la cicatrisation des plaies (d'après Frank, Nis-

sel et Wiesen). D'autre part Gomes de Costa a obtenu une cicatrisation des ulcères variqueux, avec une pommade à la synthaline à 0,5 pour 100, alors que l'application locale d'Insuline n'avait pas réussi.

III. --- Indications et contre-indications

Nous venons de résumer une partie des observations publiées pour ou contre la synthaline. Elles ont été commentées dans un certain nombre d'études. Mais la conclusion la plus impartiale nous paraît être donnée par le professeur Rathery, qui nous précise la plupart des indications et des contre-indications du médicament, et nous fixe, autant qu'il est possible à l'heure actuelle, sur sa valeur réelle.

Nous tenons grand compte de son opinion, bien qu'elle soit plus pessimiste que la nôtre, notamment sur l'utilité de la synthaline dans les diabètes légers.

Rathery insiste sur les faits suivants :

La synthaline agit plus tardivement que l'Insuline. Son action ne se fait sentir que le lendemain de l'administration. En tous cas elle a tendance à s'accumuler, aussi les effets sont parfois plus sensibles deux à trois jours après. On doit la donner d'une façon discontinue. Lorsqu'on élève les doses, outre les troubles digestifs on voit survenir de l'oligurie, parfois des œdèmes et de l'ictère (nous n'avons presque jamais vu ces deux accidents) enfin les graisses sont mal supportées.

Pour parer aux accidents gastro-intestinaux, Adler qui les attribue à un effet toxique sur le foie, conseille d'em-

ployer la dicholine (di-hydrocholate de sodium qui d'après Neubauer Förth et Pohl facilite la digestion des graisses, active la sécrétion pancréatique et biliaire.

Strauss estime que le bicarbonate de soude à la dose d'une demie cuillerée à café trois fois par jour est un bon préventif. Mosler et Feuereisen préconisent la CO^3Na^2 et l'aspirine ; ils conseillent de faire prendre la synthaline aussitôt après le repas.

Rathery ne paraît pas avoir une grande confiance dans ces palliatifs.

CONTRE-INDICATIONS. — Parmi les diabétiques légers ou moyens, susceptibles d'être traités par la synthaline, quels sont les malades qui présentent particulièrement les troubles mentionnés et par suite, quels sont ceux chez qui le médicament est contre-indiqué *a priori* ?

Il est bien difficile de le savoir, en étudiant les diverses publications françaises et étrangères, et notre expérience personnelle trop restreinte ne nous permet pas de fixer une règle à ce sujet.

Ce qui frappe en effet à la lecture des auteurs français et allemands, c'est la discordance de leur opinion sur l'utilité d'appliquer aux diabétiques ce traitement et plus encore la discordance dans les indications et les contre-indications. Cette dernière discordance résulte surtout de la connaissance imparfaite du mécanisme d'action de la synthaline. Jusqu'à maintenant, les cliniciens n'ont guère été guidés que par l'empirisme : le médicament a été essayé dans tel cas, il n'a pas réussi, mais on n'a pas recherché la cause de l'échec.

L'expérience montre qu'il existe deux sortes de contre-

indications. La première est relative à la gravité du diabète et à l'âge du sujet, la seconde au terrain diabétique, elle vise les associations morbides hépatiques et rénales ainsi que la tuberculose pulmonaire.

La gravité du diabète contre-indique souvent l'usage de la synthaline. Il ne faut jamais l'employer dans la thérapeutique d'urgence, c'est-à-dire en cas de coma, pas davantage en cas d'acidose bien caractérisée ; une réaction de Gerhardt nette indiquant une forte quantité d'acide diacétique suffit même pour qu'on s'en tienne à l'Insuline seule et à doses suffisantes. Tout le monde est d'accord là-dessus.

Dans les diabètes consomptifs, la contre-indication n'est pas formelle. Rathery estime qu'ils peuvent être influencés favorablement par la synthaline et contrairement à Frank, à Mosler et Feuereisen, il pense qu'en combinant la synthaline et l'Insuline, on peut obtenir un effet supérieur à celui de l'Insuline seule ; les Allemands sont partisans de la synthaline dans ce cas, mais affirment qu'on ne doit pas combiner les deux traitements, ni même les alterner.

Dans le diabète infantile, la contre-indication est admise par la majorité des médecins qui considèrent le produit comme inefficace aux doses ordinaires et nettement toxique aux doses actives. Cependant Schwab ainsi qu'Orsi conseillent son emploi chez l'enfant à partir de 5 ans. Ils ont observé une chute de la glycosurie et même une augmentation de poids.

Chez les jeunes gens, la synthaline agit aussi mal que chez les enfants, peut-être en raison de la gravité habituelle du diabète. Dans les deux cas, l'Insuline au contraire est d'une activité remarquable.

Parmi les associations morbides qui contre-indiquent l'emploi de la synthaline, les lésions hépatiques viennent en premier lieu. Il semble que toute lésion du foie devrait faire éliminer la synthaline, corps toxique, car on sait que dans les diabètes graves, acétoniques la fonction antitoxique du foie est atteinte. Schwab cependant pense que seules les affections graves s'opposent à l'usage du médicament. Avec la plupart des auteurs, nous admettons que la synthaline ne doit pas être utilisée en cas de cirrhoses, de lithiase biliaire et dans les affections hépatiques aiguës.

Les lésions rénales s'opposent également à la médication synthalinique qui diminue la diurèse et entrave parfois l'élimination de l'urée et des chlorures. Le bon fonctionnement du rein est indispensable pour assurer l'élimination de la substance toxique.

Quant à la tuberculose pulmonaire qui existe si souvent chez les diabétiques, les avis sont partagés. Beaucoup de cliniciens ont cru remarquer que l'intolérance à la synthaline est plus marquée chez les tuberculeux. Abraham fait cette réserve que les troubles digestifs ne sont pas faits pour améliorer la vitalité de l'organisme et les possibilités de défense contre le bacille. Cependant Rathery n'a jamais noté d'intolérance chez les tuberculeux à condition de ne pas dépasser 30 à 40 mgr. par jour.

A ces contre-indications absolues ou relatives, on peut joindre l'intolérance fréquente des femmes pour ce médicament. Enfin les migraineux, les sujets dont le système nerveux végétatif est très excitable, présente une hypersensibilité manifeste vis-à-vis de la drogue. les sujets atteints de gastrite chronique, de colites spasmodiques ou

autres inflammations du tube digestif sont dans le même cas, ainsi qu'on pouvait le prévoir.

INDICATIONS. — Les indications sont loin d'être précises. Contrairement à l'Insuline dont le domaine s'est étendu bien au-delà du diabète, la synthaline n'a pas la prétention de combattre une autre maladie. Frank l'avait même préconisée surtout comme traitement du diabète bénin. Par la suite Mosler et Feuereisen ont étendu ses indications et les ont codifiées ainsi :

L'indication de la synthaline est formelle dans les cas suivants :

1° Diabète léger : elle permet une élévation de la quantité d'hydrates de carbone assimilée ;

2° Diabète des gens âgés ne pouvant s'habituer à la restriction alimentaire ;

3° Complications chirurgicales ou autres qui, quoique survenant chez des malades faiblement glycosuriques, peuvent faire brusquement augmenter la glycosurie et empêcher la guérison ;

4° Diabètes simples devenant acidosiques par la restriction hydrocarbonée un peu forte. On obtient avec un régime assez sévère la cessation de la glycosurie, mais les corps acétoniques apparaissent ; or sous l'influence de la synthaline les corps acétoniques disparaissent en deux ou trois jours ;

5° Diabètes graves des sujets chez lesquels l'excrétion glycosurique dépasse l'ingestion des hydrates de carbone à condition qu'il s'agisse de « diabète asthénique », c'est-à-dire de diabètes gras à grosse glycosurie. La synthaline amènerait ici des améliorations notables, en relevant le coefficient d'assimilation des hydrates de carbone.

Rathery n'est pas partisan de limiter l'usage de la synthaline aux petits diabètes; les diabètes consomptifs, sans acidose notable, peuvent en bénéficier; on devra, en particulier essayer la synthaline chez tous les sujets présentant de l'Insulino-résistance. Par contre, Rathery ne croit pas qu'il soit avantageux de donner de la synthaline dans les cas bénins de diabète simple : « Les malades ayant un coefficient d'assimilation suffisamment élevé pour qu'on puisse les rendre aglycosuriques tout en leur assurant un régime équilibré n'ont pas besoin de synthaline. Le médicament est inutile et comme il peut être toxique à certaines doses, il n'y a aucun avantage à le donner. Tout au plus la synthaline pourrait-elle être indiquée chez les sujets dont le coefficient d'assimilation est peu élevé et juste à la marge de sûreté ». Chez ces malades l'auteur n'a d'ailleurs pas obtenu d'élévation du coefficient d'assimilation.

Il nous semble, au contraire, que dans ces cas de diabète simple, bénin, la synthaline est bien indiquée, puisqu'elle est bien tolérée chez les hommes de plus de 40 ans qui forment la majorité des diabétiques ambulants.

Ces malades supportent généralement bien leur infirmité, car c'en est une par le seul fait du régime, et le médicament facile à administrer, qui peut diminuer leurs privations sera souvent le bienvenu.

Remarquons que ces diabétiques d'âge mur atteignent parfois un âge très avancé, mènent une vie très active et conservent jusqu'au bout des facultés intellectuelles souvent extraordinaires.

L'intérêt serait grand de pouvoir soulager une infirmité qui s'ajoute à celle de la vieillesse.

IV. — Doses employées : Schémas préconisés

Avant de présenter nos observations personnelles nous revenons sur cette importante question que nous avons à peine indiquée.

Dans ses premières publications, Frank a donné les règles suivantes :

La dose unitaire est de 20 à 25 milligrammes, la dose quotidienne de 40 à 50 mgr., la dose maxima de 125 à 150 mgr. répartis en quatre jours.

Au début la synthaline était donnée une heure avant les repas, l'expérience a appris que les résultats sont les mêmes en la prenant au début du repas avec un peu d'eau. La tolérance est alors meilleure. On doit commencer par des doses de 20 mgr., puis de 25 mgr., interrompues par des pauses de 24 à 36 heures.

Dans les cas moyens (50 à 60 gr. de sucre par jour).

Frank donne les trois schémas suivants :

JOURS	I		II		III	
	MATIN	SOIR	MATIN	SOIR	MATIN	SOIR
1 ^{er}	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.
2 ^e	20 »		20 »	20 »		20 »
3 ^e	20 »	20 »	pause		20 »	
4 ^e	pause		25 mg.	20 »	25 »	
5 ^e	25 mg.	20 »	20 »	25 »	20 »	25 »
6 ^e	20 »		pause			20 »
7 ^e	25 »	20 »	25 mg.	25 »	25 »	
8 ^e	pause		20 »	25 »	25 »	
9 ^e	25 mg.	25 »	pause		25 »	25 »
10 ^e	20 »		25 mg.	25 »		25 »
11 ^e	25 »	25 »	25 »	25 »	25 »	
12 ^e	pause		pause		25 »	

Le troisième schéma ne sera employé que lorsque le sucre urinaire augmente après une pause de 36 heures. Quand la synthaline est mal tolérée avec un raccourcissement de cette pause, si l'on tient à faire disparaître le sucre urinaire, on pourra injecter, le soir de la pause, une petite dose d'Insuline ou supprimer le pain au repas du soir.

Dans les cas légers (10 à 20 gr. de sucre) on donnera 20 mgr., deux fois par jour, tous les deux jours.

Il est bon de ne pas dépasser les doses indiquées, sous peine de troubles digestifs ; cependant on rencontre quelques sujets insensibles qui supportent bien 30 mgr. deux fois par jour.

La stricte observation de ces schémas n'est pas nécessaire. Il est inutile d'adopter des doses variant d'un demi centigramme ; il vaut mieux se contenter des doses quotidiennes de 20, 30, 40, 50 milligr., la marge est assez grande.

Les Usines Rhône-Poulenc délivrent la synthaline, que nous avons utilisée, en pilules argentées pesant 5 centigrammes et dosées à 1 centigr. de produit actif. Elles portent la dénomination suivante :

Pilules à 0 gr. 01
Antidiabétique UR. n° 1

A condition de ne pas dépasser 120 à 150 mgr. par série de trois ou quatre jours (exceptionnellement on peut atteindre 180 mgr.), on peut varier les doses suivant la tolérance des malades et suivant les résultats obtenus.

Le docteur Raybaud (de Marseille) a utilisé l'Antidia-

bétique UR n° 1 et s'est bien trouvé d'un schéma plus simple que celui de Frank. Trois jours de suite il donne 3 pilules (30 mgr.), le quatrième jour, 4 pilules (soit 130 mgr. en tout), le cinquième jour, repos. Quelquefois il a donné 4 pilules quatre jours de suite. Dans les deux cas la prescription est facile à retenir.

Les Usines Rhône-Poulenc ont proposé d'utiliser ainsi leur produit :

1 ^{er} jour.....	matin 20 mgr.	soir 20 mgr.
2 ^e —	— 20 —	
3 ^e —	— 20 —	— 20 —
4 ^e et 5 ^e jour, repos.		

(C'est un des schémas de Frank).

Dans les cas légers, 20 mgr. tous les deux jours ; dans les cas peu sensibles, 40 à 60 mgr. par jour.

Nous avons, en général, observé ces prescriptions ; d'autres fois nous avons augmenté les doses suivants les résultats obtenus (avec l'autorisation des chefs de service). Chez un malade, gros mangeur, qui tolérait parfaitement la synthaline, M. le professeur Savy nous a encouragé à forcer la dose. Nous avons donné 60 mgr. par jour.

Mais, en général, nous avons été prudent. Nous avons surtout traité des petits diabètes, d'abord parce que nos résultats ont été souvent médiocres dans le diabète consommé, mais aussi parce que bien des chefs de service n'ont pas manifesté beaucoup d'enthousiasme pour supprimer ou même pour diminuer les doses d'Insuline aux malades dont ils étaient responsables.

Mais les petits diabètes sont rares dans les milieux hospitaliers. Le mot célèbre : « Le diabète est rare sous le

chaume » s'appliquait surtout aux diabètes simples, appelés alors diabètes gras ; les diabètes avec dénutrition, diabètes consomptifs (de Rathery), diabètes maigres, frappent sans distinction suralimentés et sous-alimentés et les pauvres diables qui peuplent nos hôpitaux n'en sont pas exempts. Mais leur diabète est généralement à forme sévère : ce sont de vrais malades.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Grâce à la bienveillance de M. le Professeur Cade, nous avons pu commencer à expérimenter la synthaline dans son service de l'Hôtel-Dieu, en novembre 1928. Nous reproduisons les neuf observations que nous avons recueillies dans le service, nous en ajoutons une dixième qui a trait à un malade ambulant ; les neuf premières ont fait l'objet d'une publication dans le *Lyon Médical* (publication rédigée par le D^r Cade et son interne, M. Bouysset).

Nous avons ensuite traité quelques malades à la clinique du Professeur Pic, puis dans les services des D^{rs} Pallas (à la Croix-Rousse), Desgouttes et Dumas (à l'Antiquaille).

PRÉCAUTIONS OBSERVÉES. — Les urines ont été recueillies dans des cantines contenant quelques cc. de xyloï pour éviter toute altération.

Les prises de sang ont été faites le matin, à jeun. Nous avons recueilli (par ponction veineuse) environ 5 cc. de sang sur 0 gr. 05 de Na F (recommandé par Arthus pour éviter la coagulation et la glycolyse). Il est nécessaire d'agiter de suite énergiquement pour dissoudre le fluorure moins soluble que l'oxalate. Nous avons vérifié l'absence de glycolyse en désalbuminant et dosant de suite le glucose, puis en recommençant 2 heures et 24 heures après. Nous avons constaté qu'en 2 heures la glycémie ne varie sensiblement pas, mais qu'après 24 heures on a des écarts importants.

Il est donc prudent de ne pas attendre plus de 2 heures et il est bien préférable de faire le dosage immédiatement. Il ne suffit d'ailleurs pas de désalbuminer le liquide avec le tungstate de soude et l'acide sulfurique, puis d'attendre avant d'effectuer le dosage ; la glycolyse se produit à la longue. L'emploi d'acide phosphorique, qui aboutit à l'acide phospho-tungstique et qui précipite l'Insuline (d'après Dudley), serait sans doute préférable.

Nous avons suivi pour le dosage du sucre sanguin la méthode de Fontès et Thivolle, remarquable par son élégance, son exactitude, résultant de sa sensibilité, et même par sa simplicité. Elle est un perfectionnement de la méthode colorimétrique de Folin et Wu et il semble bien que ce soit la plus recommandable des micro-méthodes.

Pour le dosage du sucre dans les urines nous n'avons que très rarement utilisé le polarimètre, nous avons préféré la liqueur de Fehling, plus sensible. (La seule réaction spécifique du glucose est la fermentation par la levure de bière, mais dans les cas qui nous intéressaient

nous n'avions pas à craindre la présence de lactose dans l'urine, quant aux produits réducteurs autres que le glucose, il est facile de s'en débarrasser).

Pour les urines très limpides et très riches en glucose (bien entendu non albumineuses), nous avons dosé directement après avoir dilué de façon à obtenir un titre voisin de 1 % en nous basant sur la densité de l'urine.

Pour les urines moins riches en glucose, nous avons déféqué par le Réactif de Patein et nous avons éliminé le mercure par le zinc, plutôt que par le cuivre qui agit plus vite mais donne un liquide bleuté et légèrement trouble.

L'acétone et l'acide diacétique ont été recherchés par la réaction de Legal, suivant la technique d'Imbert et Bonnamour. La réaction de Gerhardt, au perchlorure de fer, peu sensible, mais par là même utile en clinique, a été utilisée et lorsque nous l'avons trouvée positive, nous avons suspendu la synthaline pour revenir à l'Insuline. C'est pourquoi nous n'avons pas dosé l'acétone, comme nous le faisons couramment chez les diabétiques acidotiques traités uniquement par l'Insuline. Pas davantage nous n'avons mesuré le pH des urines et du sang, ni établi le quotient respiratoire ni le métabolisme basal.

Il s'agissait simplement de ne pas avoir d'acétonurie (ou de faire disparaître de petites quantités d'acétone) et d'obtenir une chute de la glycosurie et si possible de la glycémie, car cette dernière est encore le meilleur test de toute médication diabétique et de toute expérimentation physiologique.

RÉGIMES SUIVIS. — En général, nous avons fait pres-

crire un régime assez tolérant, ne s'éloignant pas trop du régime normal, et comportant assez d'hydrates de carbone pour ne pas créer d'acidose.

Nous avons, au moins dans le service du Docteur Cade, choisi le régime préconisé par le Docteur Chaliier et recueilli soigneusement par son ancien interne, M. Bouysset.

RÉGIME	HYDRATES DE CARBONE PRÉFORMÉS
Lait, 1/2 litre	25 gr.
Bouillon gras; 1 bol	
Pain, 200 gr.	100 gr.
Pommes de terre, 300 gr.	60 gr.
Beurre, 100 gr.	
Fromage, 100 gr.	5 gr.
Légumes verts à volonté, environ 200 gr.	5 gr.
Œufs n° 2	
Viande, 100 gr.	
Vin, 250 gr.	5 gr.
	Total 200 gr.

La quantité de protéines suffit largement, non seulement pour assurer l'équilibre azoté, mais pour donner avec les graisses et les hydrates de carbone une valeur calorifique convenable à cette ration d'entretien.

Lorsque la tolérance aux hydrates de carbone était très faible et que par suite la glycosurie était intense, nous avons supprimé le pain, mais maintenu la quantité de pommes de terre pour éviter si possible l'apparition d'acétone dans les urines. Naturellement le sucre et les sucreries étaient interdits, ainsi que les fruits (pour éviter un abus quantitatif et un choix défectueux).

Le pain de gluten était autorisé mais en petite quan-

tité (100 gr. à 200 gr.), en raison de sa composition inconstante, variant avec chaque marque. Il a d'ailleurs été rarement utilisé. Nous reviendrons dans la discussion des résultats sur cette importante question du régime.

Le fait d'en avoir adopté un suffisamment libéral, a contribué à éviter la fraude, fréquente chez les malades, du moins nous l'espérons.

Nos tableaux indiquent le nombre de pilules prises, matin et soir, et dosées à un centigramme de synthaline des Usines Rhône-Poulenc.

OBSERVATION I

(Service du Professeur Cade), Sainte-Marie, n° 1

Mme N... Jeanne, 62 ans.

Gangrène du médius, main droite.

Glycosurie découverte fortuitement il y a 3 mois.

Pas de syphilis.

Mise au régime habituel avec 200 gr. de pain.

DATES	SYNTHALINE		DIURÈSE	GLYCOSURIE		GLYCÉMIE	
				par litre	par 24 h.		
1928	Matin	Soir	1 l. 120	3,90	4,40	2 gr. 90	Pas d'acétone. Pas d'albumine.
26 nov.							
27 »	2	2	1 l. 150	2,50	2,90		Maillard 6,30.
28 »	2						
29 »	2	2					
30 »							
1 ^{er} déc.			1 l. 250	2,80	3,50		
2 »		2	1 litre.	0	0	1 gr. 90	Pas d'albumine. Pas d'acétone. Urée du sang 0,40.
3 »	2	1					
4 »	2	2					
5 »	2	2					
6 »							

Succès de la médication qui est d'ailleurs assez bien supportée.

OBSERVATION II

(Service du Professeur Cade), Sainte-Marie, n° 10

Mme veuve B... Thérèse, 53 ans.

Entre pour diabète ; début de la maladie remonte à 3 ans.

Pas de syphilis. Mise au régime du Dr Chalié avec : pain
200 gr.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
1928	Matin	Soir					
16 nov.				2 litres	23	46	Pas d'albumine. Pas d'acétone.
19 »	2	2	2 gr. 25	1 l. 950	11	21,50	
20 »	2						
21 »	2	2					
22 »	repos			2 litres	0	0	Traces d'albumine (0,03 p. litre)
23 »	repos						
24 »	2						
25 »	1						
26 »	repos		3 gr. 05	2 l. 050	13,5	27,70	
27 »	1	2					
28 »	2						
29 »	2	2		1 l. 450	11,60	16,80	
1 ^{er} déc.	repos			1 l. 900	12,90	24,50	
2 »		2					
3 »	2	2					
4 »	2	1					
5 »	2	2					
6 »	repos		2 gr. 20	1 l. 800	8,80	15,80	Urée du sang 0 gr. 56 0/00
10 »	2	2					
11 »	2	1					
12 »	2	1		1 l. 500	10,70	16	
13 »	2						
14 »	repos			1 l. 500	18	27	
	Midi	Soir					
17 »	3	1					
18 »	2	1					
19 »	2	2					
20 »	repos			1 litre.	9,90	9,90	
21 »	2	2					
22 »	2	2					
23 »	2	2	2 gr. 20	1 l. 100	13,70	15	Pas d'urobiline. Pas d'acétone. Pas d'albumine.
24 »				0 l. 500	29,10		
25 »							
21 janv.				2 litres.	47	94	

Dès le début, la médication est mal supportée : nausées, maux d'estomac, pas de vomissements, mais le sucre urinaire tombe à zéro avec 100 mgr. en trois jours.

On diminue les doses, la glycosurie remonte et la glycémie s'élève à 3,05. Les autres séries de 90 à 130 mgr. sont mal supportées et agissent peu, il faut interrompre quatre jours. On recommence, mais sans résultat appréciable, tandis que le 17 décembre, à midi, une dose de 30 mgr occasionne de la diarrhée.

Finalement une dernière série amène la glycémie à 2 gr. 20 (point de départ 2,25) et aboutit le lendemain à une oligurie (0,500) avec une glycosurie stationnaire.

En somme peu de succès (et médication mal supportée), bien qu'on ait enregistré une baisse de la glycosurie à la fin de plusieurs séries.

OBSERVATION III

(Service du Professeur Cade), Saint-Bruno, n° 42

M... Joseph, 28 ans, sujet italien.

Mal de Pott sous-occipital ; abcès froid réchauffé.

Pas d'antécédents syphilitiques.

Début du diabète en septembre 1928.

On essaie la Synthaline, puis l'Insuline, puis on associe les deux traitements. Régime sans pain.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
1929	Midi	Soir	2 gr. 90	1 l. 900	18	32	Pas d'acétone.
12 janv.							
16 »	2	2					
17 »	2	2					
18 »	2	2					
19 »	repos		3 litres.	22,10	66,30	Pas d'albumine.	
20 »	repos						
21 »	2	2					
22 »	2	2					
23 »	3	2					
24 »	repos		3 l. 100	36,40	112,80	Traces d'acétone.	
25 »	2	2					
26 »	2	2	3 l. 100	32,60	101	Présence d'acétone.	
27 »	2	1					
28 »	3	2					
29 »							
			4 gr. 10	3 litres.	40 gr.	120	Présence d'acétone.

Résultat négatif, malgré les fortes doses de Synthaline absorbées (130 et 160 mgr. dans les deux dernières séries). Nous passons à l'Insuline, d'abord seule, puis combiné avec la Synthaline, dans le but de diminuer les doses et le nombre des piqûres (les doses de 30 ou 45 U d'Insuline sont injectées en une fois, celles de 60 U en deux fois).

DATES	Insuline	SYN- THALINE		Glycémie	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
		Midi	Soir			par litre	par 24 h.	
29 janv.	30 U			4,10	3 lit	40 gr.	120 gr.	Présence d'acétone.
30 »	45 U							
31 »	45 U				1,700	24	40	Pas d'acétone.
1 ^{er} fév.	60 U			3,42	1,700	11	18,7	Urée du sang 0,40.
2 »	60 U							
3 »	45 U							
4 »	60 U							
5 »	60 U				4,500	1,10	5	Pas d'acétone.
6 »	30 U	2	2	2,50	2 lit.	0	0	Pas d'acétone.
7 »	30 U	2	2		1 lit.	0	0	Pas d'acétone.
8 »	30 U	2	2		2,600	0	0	Pas d'acétone.
9 »	30 U	repos			2,800	0	0	Maillard 7,2.
10 »	repos	repos						
11 »	30 U	repos						
12 »	repos	2	2					
13 »	30 U				4,300	47,7	205	Avoue avoir mangé 400 gr. de pain.
14 »	60 U	2	2					
15 »	60 U				2,200	0	0	
16 »	45 U				2,500	0		Pas d'acétone.
17 »	30 U							
18 »		2	2		2,100	1	2	
19 »	30 U			3,55	4,200	30	126	Maillard 5,2.
20 »		2	2		2,800	8,2	23	Maillard 6,2.
21 »	30 U				4,150	28,2	117	Maillard = 4.
22 »				3,40				Pas d'acétone.

L'inefficacité de la Synthaline contraste, ici, avec le succès de l'Insuline : Une dose de 30 U fait disparaître l'acétone, puis des doses de 45 à 60 U font disparaître rapidement la glycosurie et abaissent la glycémie de 4 gr. 10 à 2 gr. 50 0/00.

Cependant, durant trois jours, l'association de 30 U d'Insuline et de 40 mgr. de Synthaline empêche le sucre urinaire d'apparaître ; mais cette fois la Synthaline provoque de la diarrhée. Nous la supprimons et nous ne faisons en tout que 30 U d'Insuline. Le sucre réapparaît mais en quantité telle que nous soupçonnons une fraude : Le malade avoue avoir mangé la veille 400 à 500 gr. de pain venu de l'extérieur, sous l'étiquette pain de régime. Une surveillance attentive et la crainte de ne pas guérir l'empêchent de frauder à nouveau. 60 U d'Insuline font disparaître le sucre le lendemain ; puis nous revenons à 30 U d'Insuline un jour et 40 mgr. de Synthaline le lendemain.

Cette fois la Synthaline à doses modérées est complètement inefficace. Les urines recueillies chaque matin sont celles des 24 heures précédentes.

Le sucre baisse sous l'influence de l'Insuline et remonte le jour où elle est remplacée par la Synthaline.

Le malade est remis à 45 Unités d'Insuline par jour et le sucre disparaît.

OBSERVATION IV

(Service du Professeur Cade), Sainte-Marie, n° 19

Mme B... Clotilde, 50 ans.

Paraplégie : diabète.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir			GR.	GR.	
5 janv.			3 gr. 10	2 l. 100	56,10	118	Albumine 0,10.
6 »							Traces d'acétone.
7 »	2	2	2 gr. 90	1 litre	64	64	Présence d'acétone.
8 »	2						
9 »	2	2					
10 »	repos			2 litres	18,80	37,00	Pas d'acétone.
11 »	2	2					
12 »	2	2					
13 »	2	2					
14 »	repos			0 l. 380	9,40	3,60	Traces d'acétone.
15 »	repos						Présence d'albumine 0,50 0/00.

L'état s'aggrave : paralysie des quatre membres.
Une pneumonie se déclare et la malade meurt rapidement.

OBSERVATION V

(Service du Professeur Cade), Sainte-Marie, n° 1

Mme B..., 56 ans.

Gangrène du pied, pas d'antécédents syphilitiques.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir					
7 janv.	2	2	2,80	2 litres	16	52	Albumine, traces (0,05) Pas d'acétone.
8 »	2						
9 »	2	2					
10 »	repos						
11 »	2	2					
12 »	2	2					Albumine, traces. Pas d'acétone.
13 »	2	2					
14 »	repos		1,80	2 litres	0	0	

Le médicament est mal supporté : diarrhée depuis le début.

OBSERVATION VI

(Service du Professeur Cade), Saint-Bruno, n° 3

B... M..., 41 ans.

Vient pour troubles dyspeptiques. Foie cirrhotique constaté à l'intervention. Wassermann positif. Début du diabète, juillet 1928.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					p. 0/00	par 24 h.	
1928	Midi	Soir		LITRES			
19 nov.				7,500	15,80	118,50	Pas d'albumine.
20 »							
21 »	2	2	3 gr. 05	7,700	8,10	62,40	
22 »	2						
23 »	2	2					
24 »	repos			7	15	105	Maillard = 20,4.
25 »	repos						
26 »	2	2		7,600	16	122	
27 »	2						
28 »	2	2					
29 »	repos			8,500	18,30	155,50	
30 »	repos						
1 ^{er} déc.	repos						
2 »	1	2		6,800	33,60	228,50	Traces d'acétone.
3 »	2	1					
4 »	2	2					
5 »			3 gr. 15	9,500	23,20	220,40	Traces d'acétone.
7 »				9	24,50	220,50	

Le malade est remis à l'Insuline qui ne réussit guère mieux.

La Synthaline a été assez bien supportée et n'a provoqué qu'une fois un peu de diarrhée.

OBSERVATION VII

(Service du Professeur Cade)

V... Louis, 28 ans.

Diabète remontant à septembre 1927. En novembre 1928 l'état général est bon ; la glycosurie n'est pas très élevée grâce aux injections d'Insuline faites régulièrement. On cesse l'Insuline le 26 novembre.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	GLYCOSURIE		DIURÈSE	
				p. 0/00	par 24 h.		
28 nov.	Midi	Soir	2 gr. 24	46	198	4 l. 300	Maillard = 3.
29 »	2	2					
30 »	2						
1 ^{er} déc.	2	2		50	245	4 l. 900	Maillard 2,4.
2 »	repos						
3 »	repos						
4 »	2	2					
5 »	2						
6 »	2	2					
7 »	repos		2 gr. 50	50	250		Maillard 3,6.

A ce moment l'acétone apparaît nettement et ne disparaît que lorsqu'on revient à l'Insuline.

Médicament bien supporté, pas de troubles gastriques.

Le peu d'efficacité de la Synthaline est à mettre en parallèle avec l'influence remarquable de l'Insuline, qui avec 60 U par jour avait fait descendre le sucre de 625 gr. à 30 gr. par jour.

La privation d'Insuline a coïncidé finalement avec une complication (névrite et paraplégie) qui, heureusement, a guéri assez vite (le fait s'est déjà produit l'année précédente).

OBSERVATION VIII

(Service du Professeur Cade), salle Saint-Bruno, n° 1

L... B..., 26 ans, sujet marocain.

Vient pour asthénie. Syphilis (?).

Traité avec succès par l'Insuline en juillet, août, septembre et octobre 1928. (La glycosurie s'est abaissée de 130 gr. à 15 gr., tandis que la glycémie passait de 3 gr. 15 à 2 gr.).

Le 19 novembre on supprime les 45 U d'Insuline et l'on commence la Synthaline.

DATES	SYNTHALINE		DIURÈSE	GLYCOSURIE		GLYCÉMIE	
				par litre	par 24 h.		
	Midi	Soir	LITRES	GR.	GR.		
19 nov.			2,600	2,50	6,50		Pas d'acétone. Pas d'albumine.
20 »							
21 »	2		2,500	2,40	6	2 gr. 64	
22 »							
23 »	2						
24 »			2,400	2,20	4,60		
25 »	2						
26 »			2,300	42,60	98		
27 »							
28 »	2	2					
29 »	2		2,200	37,6	82,7		
30 »	2	2					
1 ^{er} déc.	repos		3	19,4	58		
2 »	repos						
3 »	2	2					
4 »	2						
5 »	2	2	1,950	64	125		{ Pas d'albumine. Présence d'acétone.
6 »	2	2					
7 »			1,700	56	95	2 gr. 77	Acétone. Maillard=7.

Médicament mal supporté : Vomissements.

Echec qui contraste avec l'influence remarquable de l'Insuline.

OBSERVATION IX

(Service du Docteur Cade)

D..., 65 ans, 83 kgs.

Bon état général. Parmi les signes habituels du diabète, on note seulement de la polydipsie et par suite de la polyurie et les derniers temps une asthénie de plus en plus marquée. L'affection remonte à plusieurs années. Le malade prétend que le séjour en montagne l'a souvent amélioré. Il n'a jamais consenti à subir de piqûres d'Insuline ni même de prises de sang. La glycosurie seule a pu nous guider.

27 novembre 1928. Urines : Volume de 24 h. 5 litres.
Sucre 0/00 48 gr. 50.
par 24 h.. 242 gr. 50.
Pas d'acétone.
Pas d'albumine.

Régime : Pommes de terre, 300 gr. ; Pain (croûte), 150 gr. ; Viande à volonté.

28 nov. — Synthaline : 2 pil. le matin.....	}	100 mgr.
29 — — 2 — 2 le soir.....		
30 — — 2 — 2 —		

Urines du 29 au 30. — Volume 5 litres.
Sucre 0/00..... 51 gr.
— par 24 heures 255 gr.

Urines du 30 nov. au 1^{er} déc.. — Volume 5 litres.
Sucre 0/00..... 50 gr.
par 24 heures 250 gr.

Le résultat est nul, nous continuons, pendant plusieurs semaines, en forçant les doses de synthaline ; elles sont admirablement supportées.

DATES	SYNTHALINE (pil. à 0.01)		DIURÈSE	SUCRE 0.00	SUCRE P. 24 H.
	Matin	Soir	LITRES	GR.	GR.
7 décembre	2	2	5	51	255
8 »	2	2			
9 »	2	2			
10 »	repos		> 3,600	41	147,60
11 »					
17 »	2	2	4,500	48,5	218,25
18 »	2	2			
19 »	2	2			
20 »	repos		> 3,750	45,70	171,40
21 »	2	2			
22 »	2	2			
23 »	2	2			
24 »	repos		> 3,500	46,4	162,40
25 »	repos				
26 »	3	2			
27 »	2	2			
28 »	3	2			
29 »	repos		> 3	42,70	128,10
30 »	repos				
31 »	3	2			
1 ^{er} janvier	2	2			
2 »	3	2			
3 »	repos		> 4,500	49	220,50
4 »	repos				
5 »	3	2			
6 »	2	2			
7 »	3	2			
8 »			> 4	55,60	222,40
9 »					

En aucun cas les urines ne contenaient : ni albumine, ni acétone, ni urobiline.

OBSERVATION X

(Clinique du Professeur Pic), salle Raphaël Lépine

Ph... Louis, 52 ans.

Entre à l'hôpital à la suite d'une frayeur, provoquée par un accident.

Examen objectif négatif sauf une glycosurie légère avec une glycémie normale. Nous essayons une série de Synthaline pendant le court séjour de ce sujet : glycosurie et glycémie baissent légèrement.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE	
					p. 0/00	par 24 h.
1929	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.
6 janv.	2	2	1,15	2,700	2,40	6,50
7 »	2					
8 »	2	2				
9 »			1,10		1,80	3,20

Ce n'est qu'un demi succès sur un sujet non diabétique, mais occasionnellement glycosurique. Les écarts obtenus sont trop faibles pour que l'on puisse conclure à une action vraiment efficace du médicament.

OBSERVATION XI

(Clinique de M. le Professeur Pic), salle Raphaël-Lépine, n° 31

D..., 42 ans.

Bon état général, pas de syphilis ; est entré pour des douleurs consécutives à une artérite des membres inférieurs. Traité par la diathermie et par l'Insuline (en petit quantité). Nous supprimons celle-ci et nous la remplaçons par la synthaline.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	GLYCOSURIE		DIURÈSE
				p. 0/00	p. 24 H.	
	Midi	Soir	GR.	GR.	GR.	LITRES
3 décemb.		2	2,60	8,80	17,60	2
4 »	2	2				
5 »	2			12,80	33,30	2,600
6 »	2	2				
7 »	repos			3,80	9,90	2,600
10 »	2	2				
11 »	repos					
12 »	2	2		12,70	33	2,600
13 »	2	2				
14 »	2	2		13,40	30,80	2,300
15 »	repos			5,40	13,50	2,500
17 »	2	2				
18 »	2	2				
19 »	2					
20 »	repos			17	38,30	2,250
21 »	3	2				
22 »	2	2				
23 »	3	2				
24 »	repos			3,70	6,30	1,700
25 »	repos					
26 »	3	2		11	13,20	1,200
27 »	2	2				
28 »	2	2				
29 »			3,05	3,80	6,80	1,800

Le médicament a toujours été bien toléré ; n'a produit aucun malaise, aucun trouble digestif, l'appétit n'a pas été diminué.

Les urines n'ont jamais contenu d'acétone, d'albumine, ni d'urobiline. Elles ont diminué de volume, mais sans excès.

Vers la fin du traitement nous constatons :

Le 20 décembre, coefficient de Maillard=4,70

Le 24 décembre, coefficient de Maillard=6

Le 24 décembre, Na Cl=7,50 0/00 et 17 gr. p. jour.

Les fonctions rénales et hépatiques sont parfaitement conservées ; remarquons que le coefficient de Maillard est assez bas ; c'est un fait assez constant chez les diabétiques non acidotiques ; nous l'avons souvent constaté.

La glycosurie s'est abaissée tandis que la glycémie s'est élevée. Le fait est assez rare. Sur un cas isolé, on ne peut conclure à une élévation du seuil du glucose, comparable à celle que l'on signale souvent après une cure d'Insuline.

OBSERVATION XII

(Clinique du Professeur Pic), salle R.-Lépine, n° 33

S..., 58 ans.

Diabète simple, compliqué d'artérite, des membres inférieurs ; traitée par la diathermie. Insuline supprimée. Régime habituel, mais sans pain.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	Glycosurie p. 0/00	SUCRE p. 24 H.	Maillard
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	
3 déc.		2	2,60	1,750	35,60	62,30	
4 »	2	2					
5 »	2			1,700	31	58,70	
6 »	2	2					
17 »	2	2		2,200	35	77	
18 »	2	2					
19 »	2						
20 »	repos						
21 »	3	2	2,70	2,600	42,60	110,80	2,9
22 »	2	2					
23 »	3	2					
24 »	repos			1,650	27,80	46,50	4
26 »	3	2		2	28	56	4,2
27 »	2	2					
28 »	3	2					
29 »			2,57	1,650	23,30	39	

Le médicament est très bien supporté, aucun trouble. Les urines contiennent des traces d'albumine au début et au milieu du traitement ; n'en contiennent pas à la fin. Pas d'acétone, pas d'urobiline. Pas de rétention chlorurée ou uréique.

OBSERVATION XIII

(Clinique du Professeur Pic), salle R.-Lépine, n° 36

Ch. B..., 57 ans, serrurier.

Diabète non évolutif, évident depuis 16 ans, soigné d'une façon irrégulière par le régime et plus récemment par l'Insuline à l'occasion d'une complication (mal perforant). A signaler, traces d'albumine, hypertension, galop et intermittence, sans autres signes de néphrite. Etiologie indéterminée. Pas de diabète chez les ascendants, pas de bacillose (cependant on constate une réaction de l'aponévrose palmaire. Wassermann négatif, pas d'éthylisme notable. (Obs. du Dr P. Delore).

On supprime l'Insuline, on institue le régime habituel mais sans pain et on commence la Synthaline.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	Glycosurie p. 0/00	SUCRE p. 24 H.
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.
2 janv.			3,98	4,500	52,40	236
3 »	2					
4 »	2	2				
5 »	repos			4,400	51	224
6 »	repos					
7 »	3	2				
8 »	2	2				
9 »	3	2				
10 »			3,95	4,500	49,20	221,50

Médicament bien supporté. Traces d'albumine au début et à la fin.

Pas d'acétone, pas d'urobiline.

On revient à l'Insuline en raison de la glycémie élevée.

OBSERVATION XIV

(Service du Professeur Savy), salle J. Courmont, n° 10

L..., 56 ans, manœuvre, poids 51 kg.

Diabète avec dénutrition, sans acidose, constaté depuis trois mois, paraît dater d'un an. Ni traumatismes, ni maladies infectieuses, ni antécédents familiaux, paraît très éprouvé moralement.

Polyurie, polydypsie, polyphagie considérable.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					p. 0/00	par 24 h.	
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	
26 févr.			2,45	6	21,50	129	
3 mars				5,5	13,50	74,50	
6 »	2	2	2,18	5,5	13,50	74,50	
7 »	2	2					
8 »	2	2	2,20	4,5	12,80	57,80	
9 »	repos						
10 »	2	2					
11 »	2	2					
12 »	repos						
13 »	2	2					
14 »	2	2		6	19	114	
15 »	repos			5,7	11,50	65,50	
16 »	2	2		7,2	14,10	100,90	
17 »	2	2		7,5			
18 »	repos			6,1	14,80	90,30	
19 »	3	2		6	20	120	
20 »	3	2		5,9	16,80	99,10	
21 »	repos			5,8	23,80	138	Maillard = 3,2.
22 »	3	3	3,60	6,2	19	117,80	
23 »	3	3		6,8	20,70	140,70	Maillard = 3.
24 »	repos			7,2	37,5	270	
25 »	3	3		7,6	25,5	193,8	
26 »	3	3		5,7	32,6	185,8	
27 »	repos		2,50	6	13,8	82,8	Maillard 4,5.
28 »				7,5			
29 »				8	35,7	285,6	

Echec de la médication : le Dr Savy a préféré répartir la dose de 120 mgr. de Synthaline sur deux jours au lieu de trois, dans l'espoir d'obtenir une action plus intense le troisième jour ; le résultat a été aussi médiocre que dans la première série. La glycémie s'est d'abord élevée de 2 gr. 18 à 3 gr. 60 pour redescendre ensuite à 2 gr. 50, la glycosurie a varié parallèlement, pour remonter au quadruple de sa valeur initiale trois jours après cessation du traitement. Par contre la synthaline a été admirablement supportée (aucun trouble), la boulimie a persisté.

Le 31 mars, le Dr Savy supprime la synthaline, maintient le régime (pas de pain, 300 gr. de pommes de terre, légumes verts et viande à volonté) et ajoute 40 unités d'Insuline par jour pendant six jours ; le résultat n'est pas meilleur le dernier jour (6 avril), on a :

Glycémie 4 gr. 26.

Diurèse, 7 lit. 200.

Sucre 0/00, 27 gr.

Sucre par 24 heures, 195 gr.

Les dix jours suivant, ni Insuline, ni Synthaline (du 6 au 15 inclus) : La glycosurie et la glycémie s'élèvent encore, l'acétone apparaît. On reprend la Synthaline en forçant les doses : on arrive à 210 mgr. en quatre jours. Cette fois l'intolérance se manifeste par de la diarrhée (pas de nausées, pas de douleurs épigastriques, pas de vomissements). On interrompt la synthaline, la glycosurie s'élève davantage, l'acétone augmente, la Réaction de Gerhardt devient positive en même temps que le coefficient de Maillard s'élève. Voici les résultats :

DATES	Synthaline		Glycémie	Diurèse	GLYCOSURIE		ACÉTONE
					par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	
15 avril				7	38	266	Traces.
16 »	3	3	5	7	29,5	207	Néant.
17 »	3	3		8	41	328	»
18 »	repos			7,3	45,4	331	»
19 »	3	3					
20 »	3	3					
21 »	3	3					
22 »	3			6,9	33,7	232,5	»
23 »	repos		3,70	6,3	23,6	148,7	»
24 »	»						
25 »	»						
26 »	»			8,1	41	352	Présence
27 »	»			7,8	58	452	Néant.
28 »	»						
29 »	»		4,10	7,2	35,1	253	Présence Maillard = 9,9.

Les 26 et 29, nous avons eu de l'acétone et de l'acide diacétique caractérisé par la Réaction de Gerhardt.

Le 29, nous avons constaté que le coefficient de Maillard s'élevait à 9,9, tandis que le coefficient azoturique, très élevé chez les diabétiques non acidotiques, s'abaisse à 0,88, on a en effet :

Urée 7.88 0/00
 NH³ exprimé en urée.... 0,87
 N total exprimée en urée.. 8.95

Le 30 avril, on revient à l'Insuline, 100 U par jour jusqu'au 4 inclus. Le 5 mai, on descend à 50 U, l'acétone et l'acide diacétique disparaissent. Du 6 au 12, on suspend tout traitement, la glycosurie s'élève, l'acétone reparait ainsi que l'acide diacétique (R. de Gerhardt).

On revient à 60 U d'Insuline par jour pendant quatre jours. L'acétone disparaît ainsi que l'acide diacétique, mais la glycosurie se maintient élevée. Ces résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

DATES	INSULINE	DIURÈSE	GLYCOSURIE		ACÉTONE ET AC. DIACÉTIQ.	
			par litre	par 24 h.		
		LITRES	GR.	GR.		
29 avril		7,2	35	253	+	Glycémie 4 gr. 10.
30 »	100 U					
1 ^{er} mai	100 U	7	6,2	43,4	Néant.	
2 »	100 U					
3 »	100 U					
4 »	100 U					
5 »	50 U					
6 »		6,9	40	276	Néant.	
7 »						
8 »						
9 »						
10 »						
11 »						
12 »	60 U	7,4	51	377	+	
13 »	60 U					
14 »	60 U	6,2	49	304	Traces.	
15 »	60 U					
16 »		6,5	42	273	Néant.	Glycémie 4 gr. 10.

A nouveau on supprime tout traitement pour reprendre la synthaline quelques jours après, en période d'acidose, afin de voir si de fortes doses de Synthaline pourront abaisser l'acétonurie. Le malade est surveillé cliniquement, de très près par l'interne du service qui pourra parer au moindre accident par de fortes doses d'Insuline.

DATES	Synthaline		Glycémie	DIURÈSE	GLYCOSURIE		ACÉTONE ET AC. DIACÉT.	MAILLARD
					par litre	par 24 h.		
	Matin	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	GR.	
24 mai								
25 »	3	3	3,70	6	35	210	+	14,5
26 »	3	3						
27 »	3	3		6,3	48	304	+	10,6
28 »	repos			7	57	399	+	9,3
29 »	3	3		6,6	54,5	360	0,26 0,00	7,7
30 »	3	3						
31 »	3	3						
1 ^{er} juin			4,20	6	58	348	0,36 0/00	7,2

Nous abandonnons le malade qui est remis à l'Insuline.

Cette expérimentation a été prolongée si longtemps (plus de trois mois) parce que nous étions en présence d'un sujet qui supportait admirablement la synthaline ; seules les doses de 210 mgr. en quatre jours ont provoqué de la diarrhée. Il prenait bien volontiers ce médicament qui devait calmer sa faim dévorante, mais son appétit n'a pas diminué.

D'autre part, la glycémie était au début assez peu élevée ; les urines ne contenaient pas trace d'acétone, pas davantage d'albumine ou d'urobiline. Ces deux derniers éléments n'ont jamais fait leur apparition au cours du traitement intensif, la Synthaline, même à fortes doses, n'a donc pas lésé le rein ni le foie.

La médication n'a fait baisser ni la glycosurie ni la glycémie. Il est vrai que nous étions en présence d'un diabète évolutif qui s'aggravait incontestablement. L'Insuline elle-même n'a pas réussi à abaisser la glycémie et la glycosurie, mais, chaque fois, elle a fait disparaître immédiatement l'acétone et l'acide diacétique, tandis que la synthaline était, dans ce cas, sans action.

Les trois essais du Dr Savy ont été caractéristiques : Après quatre jours d'Insuline à faibles doses :

- 1^{re} période : Aucun traitement : l'acidose apparaît ;
- 2^e période : Synthaline à doses élevées : l'acidose augmente ;
- 3^e période : Insuline à doses élevées : l'acidose disparaît.

Le sujet très maigre s'est maintenu entre 50 et 52 kilogs, malgré la formidable quantité d'aliments qu'il absorbait. L'Insuline ne lui a fait gagner que très peu de poids, la synthaline ne lui en a pas fait perdre..

OBSERVATION XV

Docteur Palasse, Saint-Irénée, n° 45

P... Ch., 48 ans.

Diabète sans dénutrition remontant à plusieurs années. Le malade a fait de fréquents séjours dans les hôpitaux. L'état général est assez bon. Il n'a pas eu d'Insuline depuis longtemps lorsque nous commençons la synthaline. Régime habituel avec 200 gr. de pain.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE	
					par litre	par 24 h.
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.
6 mars			2,47	5	7,5	37,50
7 »						
8 »	2	2		5	45	225
9 »	2	2				
10 »	2	2				
11 »	repos			4	20,6	82,4
12 »	repos			4	32,6	130,4
13 »	3	2				
14 »	2	2				
15 »	3	2		3,5	16,5	58
16 »	repos					
17 »	repos					
18 »	3	2				
19 »	3	2				
20 »	3	2				
21 »	repos			2,75	17,7	48
22 »	repos					
23 »	3	2				
24 »	3	3		3,2	24	77
25 »	repos					
26 »	3	3		4	27,7	111
27 »	3	3				
28 »			1,70	2,5	18,1	45

Maillard = 6,5.

Maillard = 11,6.

Ce même jour (28 mars), nous voyons apparaître l'urobiline dans les urines. A aucun moment elles n'ont contenu de l'albumine ou de l'acétone.

Donc pas d'acidose, le rein n'est pas lésé, mais la présence d'urobiline semble indiquer que la cellule hépatique devient légèrement déficiente sous l'action de la synthaline.

Le 30 mars (deux jours après), la glycosurie remonte à 75 gr. par jour, l'urobilinurie persiste.

Enfin, nous cessons tout traitement et nous trouvons quinze jours après (le 16 avril) une glycosurie de 45 gr. par jour comme au début et à la fin du traitement.

Remarquons pourtant que la glycosurie a baissé après chaque série de synthaline, pour remonter le lendemain.

Remarquons qu'après trois semaines de traitement, la gly-

cosurie n'a pas varié beaucoup mais que, par contre, la gly-
cémie a passé de 2 gr. 47 à 1 gr. 70.

Enfin la diurèse s'est abaissée de 5 litres à 2 l. 500.

Le médicament est très bien supporté, même aux doses de
150 mgr. en trois jours ; aucun trouble, conservation de l'ap-
pétit.

OBSERVATION XVI

Docteur Palasse, Saint-Irénée, n° 33

Ch..., 38 ans.

Diabète sans acidose chez un bacillaire.

DATES	SYNTHALINE		DIURÈSE	GLYCOSURIE		GLYCÉMIE
				par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir	LITRES	GR.	GR.	GR.
6 mars			2,100	33	69	3,14
8 »	2	2	2	37	74	
9 »	2	2				
10 »	2	2				
11 »	repos		2	18,1	36,2	
12 »	repos		2,3	33,5	77	
13 »	3	2				
14 »	2	2				
15 »	3	2				
16 »	repos		2	18	36	
17 »	repos					
18 »	3	2				
19 »	3	2				
20 »	3	2				
21 »	repos		1,5	14,6	22	Maillard 10,7.
22 »	repos					
23 »	3	2				
24 »	3	2				
25 »	repos		2,7	12,7	34,3	
26 »	3	3				
27 »	3	3				
28 »			2,4	11,20	27	Maillard 10,6.
30 »			2,5	17,6	44	2,64
16 avril			3,5	29,5		

Pas d'acétone, ni d'albumine, ni d'uroblin.

Pas de rétention chlorurée. Très légère rétention uréique.

L'urée du sang qui est de 0,40 au début est à la fin de 0 gr. 54 0/00.

Médicament très bien supporté.

C'est, en somme, un succès de la médication puisque la glycémie s'abaisse de 3 gr. 14 à 2 gr. 64 au cours des trois semaines de traitement.

La glycosurie s'est abaissée en fin de séries. Résultat initial, 74 gr. Résultat final, 27 gr. (par jour).

OBSERVATION XVII

Docteur Desgouttes, Salle Saint-Mathieu

H... Hubert, 40 ans.

A été opéré d'un abcès de l'anus. Cicatrisation presque complète. On découvre du sucre dans ses urines, mais ni acétone, ni albumine. Le 4 juin on le met au régime (pain 100 gr., pommes de terre 250, pas de sucre ni de pâtes) et on essaie la synthaline.

DATES	SYNTHALINE		Glycémie	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	
4 juin				1,700	11,50	19,50	
5 »			2,70				
6 »	2	2		1,400	3	4,20	Maillard=8,1.
7 »	2	2					
8 »	2	2					
9 »	repos						
10 »	repos						
11 »	3	2					
12 »	3						
13 »	3	2		1,800	0	0	Maillard=8.
14 »			1,60	1,600	0	0	

Succès complet. Médicament très bien supporté.

OBSERVATION XVIII

Docteur Desgouttes, Salle Saint-Mathieu, n° 17

P..., 45 ans.

Abcès de l'anus : Opéré et bien cicatrisé. Régime avec 100 gr. de pain.

DATES	SYNTHALINE		GLYCÉMIE	DIURÈSE	GLYCOSURIE	
					p. 0/00	p. 24 h.
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.
18 janvier			1,80	1,800	8	14,40
20 »						
21 »	2	2		2	3,20	6,40
22 »	2	2				
23 »	2	2				
24 »	repos			1,900	2,20	4,20
25 »	repos			1,600	1,80	2,90
26 »	2	2				
27 »	2	2				
28 »	2	2				
29 »	repos					
30 »			1,30	2,700	2	5,40

Succès. Baisse de la glycémie et de la glycosurie.
Médicament bien supporté.

OBSERVATION XIX

Salle Saint-Mathieu, n° 45

C... J., 60 ans.

Diabète simple remontant à plusieurs années.

Pas d'acétone. Pas d'albumine.

DATES	SYNTHALINE		DIURÈSE	GLYCOSURIE	
				p. 0/00	p. 24 h.
	Midi	Soir	LITRES	GR.	GR.
2 mars		2	3	24	72
3 »	2	2			
4 »	2	2	3	16,4	49,2
5 »		2			
6 »	repos		2,3	22	50,6
7 »	2	2	3,1	17,9	55,5
8 »	2	2	2,1	27	56,7
9 »	2	2			
10 »	repos				
11 »	repos				
12 »	3	2	2,7	19	51,3
13 »	3	2			
14 »	3	2			
15 »	repos		2,6	18	46,8
16 »	repos				
17 »	3	2			
18 »	3	2			
19 »	3	2			
20 »			2,1	17,2	36,10

La glycosurie a baissé de moitié en dix-huit jours d'une façon graduelle.

Médicament bien supporté.

Le malade s'est opposé à une prise de sang.

OBSERVATION XX

M..., 50 ans.

Diabète simple remontant à deux ou trois ans. A été opéré d'un anthrax en novembre 1928. Régime habituel avec 200 gr. de pain ; 15 U d'Insuline. La cicatrisation est à peu près complète lorsque nous commençons la synthaline, l'Insuline a été supprimée depuis plusieurs jours.

DATES	SYNTHALINE	GLYCOSURIE		DIURÈSE
		p. 0/00	par 24 h.	
1929	Midi Soir	GR.	GR.	
2 janvier	2 2	20,60	41,20	2 litres
3 »	2			
4 »	2 2			
5 »	repos	37,60	75,2	2 »
6 »	repos			
7 »	2 2			
8 »	2 2			
9 »	2 2			
10 »	repos	12,20	24,40	2 »
11 »	repos			
12 »	repos			
13 »	3 2			
14 »	2 2			
15 »	3 2			
16 »	repos	10,30	20,60	2 »
17 »	»			
18 »	»	25,10	50,20	2 »
26 »		17,70	35,40	2 »
28 »				

Le malade étant rentré chez lui dès le début du traitement nous n'avons pas pu faire de prises de sang.

Les urines n'ont jamais contenu ni acétone, ni albumine ni urobiline.

Médicament bien supporté.

OBSERVATION XXI

(Service du Docteur Roubier, actuellement du Docteur Dumas).

Saint-Jean, n° 4

P..., 72 ans.

Bronchite. Diabète simple, bénin.

DATES	SYNTHALINE		Glycémie	DIURÈSE	GLYCOSURIE		
					par litre	par 24 h.	
	Midi	Soir	GR.	LITRES	GR.	GR.	
20 mars	2	2	2,20	2,200	11,80	26	Pas d'acétone. Pas d'albumine. Pas d'urobiline.
21 »	2	2					
22 »	2	2					
23 »	2	2					
24 »	2	2		2,300	3,30	7,60	Traces d'albumine. Présence d'urobiline.
25 »	2						
26 »			1,62	2,300	2,10	4,80	» »
27 »							

Cette dose excessive de 220 mgr. prise en cinq jours et demi provient d'une erreur du malade à qui nous avons dit de prendre quatre pilules par jour pendant trois jours et de s'arrêter le quatrième jour.

Elle a d'ailleurs été mal supportée, mais n'a pas produit d'accidents appréciables. Pas de vomissements, pas de diarrhée. Le malade s'est plaint de crampes d'estomac et de brûlures au creux épigastrique, de plus en plus accentuées. La présence d'urobiline et de traces d'albumine (de 0.05 à 0,10 0/00) révélait l'action du produit sur le foie et même sur le rein.

OBSERVATION XXII

Donnée par M. Boulud, Service du Professeur Pic

L..., 44 ans, gardien de la paix.

Entré en septembre 1927 : Polyurie, polydypsie, glycosurie.

Sujet robuste. Aucun signe de syphilis. Ethylisme (4 à 5 litres de vin) mais sans signes d'intoxication.

Le 20 septembre :

Diurèse	2 lit. 800
Sucre 0/00	4 gr. 50
Sucre par 24 h. ..	10 gr. 60

Avec trois granules de synthaline par jour pendant sept jours, la glycosurie disparaît. Le médicament est très bien supporté.

Le malade revient en février 1928 avec une forte glycosurie.

Diurèse	3 lit. 100
Sucre 0/00	70 gr.
Sucre par 24 h. ..	217 gr.
Traces d'acétone.	

Il prend trois granules de synthaline par jour, pendant sept jours, les traces d'acétone disparaissent et la glycosurie tombe à 180 gr. par jour.

A la fin d'une seconde semaine de traitement elle tombe à 140 gr. par jour.

Cinq jours après cessation de la synthaline elle remonte à 224 gr. par jour.

Le 24 mars on a :

Diurèse	4 litres
Sucre 0/00	43 gr. 60
Sucre par 24 h. ..	174 gr.

Après une semaine de traitement à trois granules par jour le sucre tombe à 73 gr. par jour.

Mais, après une seconde semaine de synthaline, il remonte à 131 gr. par jour.

OBSERVATION XXIII

Donnée par M. Boulud, service du Professeur Pic

B..., 52 ans, teinturier.

Diabète sucré précédé par l'apparition d'une obésité (135

kgs) débutant vers l'âge de 35 ans. Le diabète s'établit bien plus tard ; il est découvert il y a huit ans (en 1919) à l'occasion d'accidents graves : gangrène du pied gauche, troubles visuels, chute des dents. Ces accidents rétrocedent sans un régime bien sévère.

En 1927, premier séjour dans le service pour une ulcération du gros orteil, véritable mal perforant plantaire, avec suppuration. A l'examen : obèse (110 kgs), bon état général ; abolition des réflexes tendineux, grosses parotides bilatérales, Wassermann négatif, hypertension (18/21), glycémie 2 gr. 50 0/00.

Diurèse	2 lit. 500
Sucre 0/00	39 gr. 5
Sucre par 24 h. ..	98 gr.
Pas d'acétone.	
Traces d'albumine.	

Le malade est traité par l'insuline et la diathermie. Guérison de l'orteil après ablation d'un séquestre osseux.

Deuxième séjour en juillet 1927, pour une récurrence, véritable gangrène du gros orteil. Guérison par le traitement précédent après ablation de petites esquilles.

Le 22 juillet, le malade recevant 30 U d'Insuline, on a : glycémie 3 gr. 44

Diurèse	2 litres
Sucre par 24 h. ..	97 gr.

Le 15 août, sans Insuline :

Diurèse	2 lit. 300
Sucre par 24 h. ..	135 gr.

On donne de la synthaline pendant une semaine, 3 granules par jour (aucun trouble digestif), le sucre diminue :

Diurèse	1 lit. 500
Sucre par 24 h. ..	74 gr.

Après deux jours de repos on redonne trois granules, pendant sept jours, on a :

Diurèse	1 lit. 600
Sucre par 24 n. ..	52 gr.

On supprime le médicament et le sucre remonte, mais assez peu :

Diurèse	1 lit. 500
Sucre par 24 h. ..	61 gr.

Pas d'acétone ni au début ni à la fin de la médication qui est parfaitement supportée.

Dans ce cas, la synthaline n'a pas réussi à faire disparaître le sucre, mais elle l'a fait baisser de plus de moitié. Elle s'est montrée supérieure à l'Insuline.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Ces vingt et une observations personnelles recueillies péniblement, au cours des années 1928 et 1929, apportent une contribution moins riche que nous ne l'aurions désirée à l'étude d'un médicament d'activité certaine, mais qui a déçu les espoirs exagérés que l'on avait fondés sur lui.

Nous avons voulu, avant tout, obtenir des chiffres exacts dans nos résultats d'analyse, en évitant soigneusement toute cause d'erreurs.

Certains traitements ont été prolongés pendant plusieurs mois, et l'on pourrait nous reprocher un tel entê-

tement si les résultats négatifs n'avaient eux-mêmes quelque valeur. Nos tableaux d'analyse ont été suivis, dans ces cas, d'un résumé qui permet de porter un jugement rapide sur l'action du médicament. Il sera, en général, défavorable, car il s'agit de diabètes graves chez des sujets jeunes et la synthaline s'est alors montrée très inférieure à l'Insuline. Mais, dans plusieurs autres cas, une expérimentation plus courte nous a donné un abaissement ou une disparition de la glycosurie et une baisse de la glycémie ; il s'agissait de diabètes plus bénins, chez des sujets plus âgés.

Dans les deux séries de cas, nous avons souvent constaté une augmentation de la glycosurie et de la glycémie, au début du traitement, la diminution survenait ensuite. C'est l'hyperglycémie paradoxale, signalée par plusieurs auteurs dans l'expérimentation aussi bien qu'en clinique. Elle serait due à la mobilisation des réserves glycogéniques, mais ce n'est qu'une hypothèse.

Les vingt-trois observations (en ajoutant les deux qui nous ont été données par M. Boulud) peuvent se répartir en deux groupes :

a) Quinze cas dans lesquels la synthaline a abaissé la glycosurie à la fin du traitement ;

b) Huit cas où elle n'a eu qu'une action finale insignifiante. Même, dans ces huit cas, nous avons presque toujours enregistré un abaissement de la glycosurie en cours de traitement, mais il ne s'est pas maintenu, tout en continuant la médication.

En ne tenant compte que des résultats d'analyse, nous avons eu cinq succès totaux, dans lesquels la glycosurie a disparu ou presque, tandis que la glycémie s'est abaissée :

Observation I : La glycémie descend de 2,90 à 1,90; la glycosurie de 4,40 à zéro;

Observation V : Une glycosurie de 32 gr. disparaît; la glycémie passe de 2,80 à 1,80;

Observation XVII : Une glycosurie de 19 gr. 50 disparaît; la glycémie s'abaisse de 2 gr. 70 à 1 gr. 60;

Observation XVIII : La glycosurie s'abaisse de 14 gr. 40 à 5 gr. 40; la glycémie descend de 1 gr. 80 à 1 gr. 30;

Observation XXI : La glycémie s'abaisse de 2 gr. 20 à 1 gr. 62; la glycosurie passe de 21 gr. à zéro.

Nous avons dix succès partiels dans lesquels la glycosurie s'est abaissée nettement à la fin de chaque série et à la fin du traitement, mais sans jamais disparaître ; dans ces cas, la glycémie a souvent baissé. Ce sont les observations suivantes :

XV : Glycémie passe de 2,47 à 1,70; glycosurie varie peu;

XVI : Glycémie passe de 3,14 à 2,67; glycosurie baisse de 69 à 44 gr. par jour;

XIX : Glycosurie baisse de 72 à 36 gr.;

XXII : Glycosurie baisse de 217 à 140 gr.;

XXIII : Glycosurie baisse de 135 à 52 gr.;

XI : Glycémie passe de 2,60 à 3,05; glycosurie baisse de 17,6 à 6,3;

XII : Glycémie passe de 2,60 à 2,57 ; glycosurie baisse de 56 à 39 gr.;

IV : Glycosurie baisse de 118 à 37 gr.;

X : Glycémie passe de 1,15 à 1,10 ; glycosurie baisse de 6,5 à 3,2;

II : Glycémie passe de 2,25 à 2,20; glycosurie baisse de 46 à 15 gr.

Sur les huit insuccès, nous avons trois insuccès partiels dans lesquels l'état ne s'est pas aggravé : le sucre urinaire ne s'est guère abaissé ou ne s'est pas élevé sensiblement; l'acétone ne faisant pas non plus son apparition (Observations IX, XXIII et XX).

Ce sont des diabétiques de cinquante ans au moins, non acidotiques, dont l'état général est bon. Ils peuvent se passer d'Insuline (et ils n'en réclament pas), le régime est la seule médication qu'on peut leur recommander.

Les insuccès véritables comprennent les observations VI et XIV, III, VII et VIII.

Les deux premiers sont des diabètes graves avec dénutrition importante. Chez l'un d'eux (VI), l'alcoolisme et la syphilis ont modifié défavorablement le terrain sur lequel le diabète évolue. Chez l'autre (XIV), une polyphagie formidable ne peut compenser les pertes énergétiques provenant de la glycosurie. Dans les deux cas, l'Insuline améliore le métabolisme, empêche l'acidose de s'installer et fait même disparaître la moindre acétonurie, mais n'arrive pas à augmenter le coefficient d'assimilation hydrocarbonée : la glycosurie reste abondante et la glycémie élevée. La synthaline, seule, avant de laisser apparaître l'acétone avait laissé s'élever glycémie et glycosurie :

Observation VI : Glycémie passe de 3,05 à 3,15, glycosurie de 118 à 220 gr.;

Observation XIV : Glycémie passe de 2,45 à 4,10; glycosurie de 129 à 285 gr.

Dans les trois derniers cas, nous sommes en présence de sujets jeunes (26 à 28 ans). Ce sont des diabètes graves avec tendance à l'acidose; l'un d'eux évolue sur un terrain bacillaire (III). Chez tous les trois la synthaline est presque sans action; par contre, l'Insuline fait merveille.

Dans aucun de ces trois cas nous n'avons dosé l'acétone puisque dès son apparition nous revenions à l'Insuline.

Par contre, chez un malade (Observation XIV : D^r Savy), nous avons persisté à donner de la Synthaline (sans Insuline) malgré l'apparition d'acide diacétique. Deux dosages d'acétone totale (préformée et provenant de l'acide diacétique) nous ont montré que la synthaline n'avait réussi qu'à la faire monter de 0 gr. 26 à 0 gr. 36 0/00. Nous pouvons donc dire que la synthaline est en général sans action sur une acétonurie tant soit peu importante, puisqu'elle ne l'empêche pas d'augmenter; dans bien des cas elle n'évite pas son apparition. Deux fois seulement la synthaline a fait disparaître des traces d'acétone, en même temps qu'elle abaissait la glycosurie.

Pour avoir une idée plus précise de l'acidose, il aurait fallu doser l'acide β oxybutyrique, ce n'était possible que dans l'observation XIV où nous avons continué la synthaline, malgré une réaction de Gerhardt positive. C'était vraiment un luxe inutile : l'augmentation du taux de l'acétone nous ayant tout de suite obligé à abandonner la synthaline pour revenir à l'Insuline. La plupart du temps, nous nous sommes contentés du coefficient de Maillard, témoin plus grossier, mais assez fidèle de l'acidose. Ce rapport a en outre l'avantage de donner des renseignements utiles sur le fonctionnement de la cellule hépatique, ce qui est à considérer lorsqu'il s'agit d'un médicament toxique, agissant sur le foie.

Cette toxicité nous a d'ailleurs paru moins considérable que ne l'indiquent les diverses publications. L'examen des doses que nous avons utilisées le prouve amplement. Tout d'abord, nous avons choisi le schéma conseillé par les *Usines Rhône-Poulenc* (c'est d'ailleurs l'un des schémas de Frank) :

1 ^{er} jour : 2 à midi, 2 le soir	} en tout 100 mgr.
2 ^e jour : 2 à midi	
3 ^e jour : 2 à midi, 2 le soir	

Puis nous avons élevé la dose à 120 mgr. : quatre pilules par jour pendant trois jours et repos le quatrième jour. C'est la dose courante, en général bien supportée ; elle est facile à retenir. C'est celle que nous préconisons dans tous les cas de petit diabète. Il est inutile de descendre au-dessous, l'activité du produit étant trop restreinte, il vaut mieux s'abstenir, si le médicament est mal toléré.

Nous avons plusieurs fois donné cinq et même six pilules par jour sans inconvénient. Cette dose de 180 mgr. paraît cependant être un maximum qu'il ne faut pas dépasser. Les doses de 210 et de 220 mgr. en quatre jours ont été mal tolérées.

Le sujets jeunes et surtout les femmes ont moins bien supporté le médicament. C'est une constatation générale que nous pouvons confirmer. Deux femmes sur quatre ont accusé des malaises sans vomissements pour la dose courante (120 mgr.) ; le sujet marocain (26 ans) a vomi le troisième jour avec la même dose.

Peut-être sera-t-on étonné de voir que la plupart de nos observations ont été prises hors de l'Antiquaille, mais ici

le service de médecine générale le plus important n'a reçu depuis longtemps que des diabètes graves, avec dénutrition et acidose ; chez deux d'entre eux nous avons dû revenir rapidement à l'Insuline (nous ne reproduisons pas les observations) l'un d'eux éliminant jusqu'à 900 gr. de sucre en 24 heures.

Quant aux services de vénérologie ils n'ont pas vu un seul diabétique en deux ans.

Que pouvons-nous conclure de ces vingt-trois résultats ?

D'abord que la synthaline ne semble pas être efficace dans les diabètes graves avec dénutrition, même en atteignant des doses très élevées qui ne sont pas toujours bien supportées. En particulier, chez les sujets jeunes (nos trois cas sont caractéristiques), la synthaline est très inférieure à l'Insuline.

A plus forte raison, elle n'est pas indiquée chez les enfants. Nous n'avons aucune expérience à ce sujet, parce qu'aucun médecin des hôpitaux n'a été d'avis de l'essayer sur les enfants de son service ; mais la plupart des auteurs, sauf Schwab, sont opposés à l'emploi de la synthaline en médecine infantile.

La synthaline est sans action sur l'acidose, et simplement sur une acétonurie de quelque importance elle ne nous paraît pas agir.

Par contre, la synthaline abaisse quelquefois une glycosurie assez importante dans le diabète sans dénutrition, sans acétonurie, avec un bon état général, mais elle ne fait pas disparaître une glycosurie supérieure à 50 gr. : dans le cas le plus favorable nous avons fait disparaître 32 grammes. Souvent elle abaisse en même temps la glycémie.

Elle ne paraît pas élever le seuil du glucose et ceci, s'ajoutant à son pouvoir hypoglycémiant limité pourrait expliquer son peu d'action sur l'acétonurie (cf. ci-dessus, les chiens dépancréatés qui font de l'acidose sous l'influence de la phloridzine). L'Insuline, au contraire, abaisse la glycémie, mais parfois se contente d'élever notablement le seuil du glucose, la glycosurie disparaît par ce deuxième mécanisme; on a alors ce que l'on pourrait appeler des « diabètes bien compensés ».

C'est surtout dans les cinq cas de petits diabètes avec glycémie et glycosurie peu élevées que la synthaline nous a le mieux réussi.

En somme, nos résultats sont ceux de la majorité des auteurs. La synthaline agit surtout dans les cas bénins sur la glycosurie et sur la glycémie. Elle permet à l'organisme d'utiliser 30 à 50 gr. d'hydrates de carbone, par conséquent d'absorber 100 gr. de pain supplémentaire. C'est un apport qui n'est pas négligeable dans un régime : les vieux diabétiques dont l'affection reste bénigne pourraient en témoigner. Elle peut aussi, dans quelques cas de gravité moyenne, remplacer une certaine quantité d'Insuline et ne laisser subsister qu'une piqûre par jour au lieu de deux ; mais la combinaison ou l'alternance des deux médications ne nous a pas réussi dans les cas graves.

Jusqu'à ce que des indications nouvelles et bien posées, nous apprennent ce que la synthaline peut donner dans certains diabètes graves, la synthaline restera le médicament des petits diabètes, des diabètes ambulants.

Elle n'est pas dangereuse parce que moins toxique qu'on ne pensait tout d'abord, elle ne cause que des troubles bénins qui servent de signal d'alarme et qui empêchent

de dépasser les doses prescrites. Elle ne risque pas de provoquer de l'hypoglycémie, les vomissements ne manqueraient pas de s'opposer à une action trop puissante.

C'est un médicament facile à prendre, qui ne demande aucun courage lorsqu'il est bien toléré par l'estomac et l'intestin, tandis que l'Insuline et l'aiguille qui l'accompagne effrayeront toujours les timorés et, chose plus grave, par son prix élevé elle ne sera jamais à la portée des demi-pauvres qui veulent avant tout éviter l'hôpital.

C'est pourquoi les laborieuses recherches de Frank et de ses collaborateurs n'ont pas été inutiles : elles ont abouti à un produit imparfait, mais assez proche parent de l'Insuline, par son action physiologique et même par sa constitution chimique. Les acquisitions récentes l'ont montré, et c'est probablement, comme beaucoup l'espèrent, un produit synthétique contenant le noyau guanidine qui nous permettra, un jour ou l'autre, de réunir les qualités de l'Insuline et de la Synthaline : Action hypoglycémiant considérable, toxicité très réduite, absorption par voie buccale, prix de revient modique.

C'est Frank qui aura été le précurseur dans cette voie nouvelle, comme son maître Minkowski l'avait été dans la série de découvertes physiologiques qui sont parties du rôle endocrinien du pancréas et qui ont abouti à l'extraction de l'Insuline. C'est à Frank que nous laissons le soin de donner une conclusion à notre travail : celle qui terminait son article du 3 décembre 1926, dans la *Deutsche medizinische Wochenschrift*.

« Pour terminer, je voudrais confronter la synthaline
« avec sa grande sœur.

« La nouvelle thérapeutique possède à son actif :
« l'absorption per os, ainsi que l'action durable qui per-
« met une pause de 24 à 48 heures, d'ailleurs utile pour
« éviter les effets secondaires désagréables. Du côté
« négatif se trouve la dose maxima qui résulte de la toxi-
« cité et qui est très différente suivant les individus. Il
« en résulte une utilisation limitée de la quantité d'hy-
« drates de carbone. Ensuite, la lenteur de l'action con-
« tre-indique la préparation dans le cas important du
« coma.

«... Evidemment nous ne pouvons pas imiter dans le
« laboratoire l'action merveilleuse, trophique, reconsti-
« tuante et régénératrice de la substance naturelle, qui
« reconstruit le corps amaigri et dessèché du diabétique
« et qui transforme en peu de temps des individus squelet-
« tiques en hommes florissants.

« La question de savoir si la synthaline peut remplacer
« l'Insuline peut être affirmée du point de vue scienti-
« fique.

« ...Du point de vue pratique, les substances ne sont
« pas des concurrentes ; elles se complètent parce qu'elles
« ont des indications toutes différentes.

« Pour le diabète grave et pour la complication aiguë,
« l'Insuline est indispensable. Les malades atteints d'un
« diabète léger ou moyen ne s'habitueront que dans des
« cas exceptionnels au côté désagréable d'une thérapeu-
« tique d'injections permanentes. A ces malades, le mé-
« dicament aide à relâcher la cuirasse diététique qui les
« garde et les empêche de la rejeter complètement. »

CONCLUSIONS

I. — La synthaline ou chlorhydrate de décaméthylène-diguanidine provoque expérimentalement, outre les symptômes de la tétanie, une chute considérable de la glycémie. Cette action est commune à la guanidine et à tous ses dérivés. Mais la synthaline joint à une toxicité moindre, un pouvoir hypoglycémiant plus élevé. Les crampes qu'elle provoque peuvent être arrêtées par une injection de glucose. Son action est donc comparable à celle de l'Insuline.

II. — Comme celle-ci elle abaisse la glycémie et la glycosurie, très probablement en excitant la sécrétion interne du pancréas (d'après Zunz et La Barre). Un milligramme de synthaline permettrait d'utiliser un gramme de glucose et correspondrait à une unité d'Insuline. Mais son action est limitée par sa toxicité. Elle agit moins rapidement que l'Insuline. L'hypoglycémie s'installe plus lentement, mais persiste plus longtemps.

III. — Pour ces deux raisons : lenteur et toxicité, elle ne peut tirer un animal dépancréaté du coma diabétique, à moins d'employer des doses élevées, rapidement mortelles.

IV. — En clinique, elle ne pourra donc pas remplacer l'Insuline dans les états pré-comateux, ni même dans les cas d'acidose importante. Dans bien d'autres cas, elle pourra lui être substituée en totalité ou en partie. Elle présente, en effet, une marge suffisante entre la dose active et la dose toxique.

V. — Si elle est moins active que l'Insuline, surtout pour combattre l'acétonurie, elle possède sur elle trois avantages pratiques considérables :

1° Elle peut être absorbée par la bouche, sans perdre son activité, les sucs digestifs ne la détruisent pas. La dose per os est de une fois et demie la dose par injections ;

2° On la prépare par synthèse totale : Son prix de revient est assez peu élevé et l'industrie pourrait la livrer en quantité illimitée ;

3° C'est un produit chimiquement défini, qui peut s'administrer pondéralement et qui n'exige aucun titrage physiologique compliqué et seulement approximatif.

VI. — La synthaline doit être prise d'une manière discontinue, de façon à éviter l'accumulation. La dose habituelle recommandée par Frank est de 100 à 150 mgr. répartis en trois jours avec repos le quatrième jour. Nous nous sommes arrêté au schéma suivant très voisin de ceux de Frank : La synthaline que nous avons utilisée était délivrée par les Usines Rhône-Poulenc, en pilules dosées à 1 centigramme, nous avons fait prendre : 120 milligr. pour une série, soit :

4 pilules par jour (2 avant chaque repas) pendant trois jours. Le quatrième jour repos, et ainsi de suite.

Le traitement peut durer 20 à 24 jours si le médicament est bien supporté. Il doit être ensuite suspendu pendant une semaine ou deux, durant ce temps, on pourra revenir à l'Insuline ou restreindre un peu la quantité d'hydrates de carbone du régime.

VII. — L'action maxima du médicament sur la glycosurie est surtout marquée à la fin de chaque série, pendant le jour de repos. La glycosurie est presque toujours abaissée et la diurèse diminue généralement.

VIII. — Certains malades supportent bien les doses élevées de 60 mgr. par jour et de 180 mgr. en trois jours ; mais c'est un maximum qu'il ne faut pas dépasser. D'autres accusent des malaises pour les doses courantes : nausées, douleurs épigastriques, perte d'appétit, vomissements, diarrhée. Ces deux derniers signes sont plus rares que les précédents. Des doses excessives pourraient produire une intoxication plus grave, se traduisant par de l'ictère, par une oligurie exagérée et par des œdèmes.

IX. — La synthaline n'est pas indiquée dans le diabète grave avec dénutrition et acidose. Contrairement à l'Insuline, elle agit peu sur l'acétonurie et ne contribue pas à faire engraisser les malades amaigris.

Elle est également contre-indiquée dans le diabète infantile et en général chez les sujets jeunes.

Les affections hépathiques aiguës et les lésions rénales sont des contre-indications absolues.

La tuberculose pulmonaire n'est qu'une contre-indication relative : Les malades déprimés n'ayant pas avantage à absorber un médicament qui diminue l'appétit.

Enfin, les femmes supportent, en général, assez mal le médicament. .

X. — La synthaline réussit bien par contre dans les diabètes bénins, sans acétonurie, avec glycémie peu élevée et glycosurie inférieure à 50 ou 60 gr. par jour.

Elle peut abaisser la glycosurie de 50 gr. au maximum et permet ainsi d'adjoindre à un régime équilibré un supplément de pain d'environ 100 grammes.

C'est le médicament des diabètes ambulants.

VU :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

PIC.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 octobre 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — *Science* 1927. T. LXVI, p. 307.
- ABEL, GEILING, ROUILLIER, BEL et WINTERSTEINER. — *The Journ. of Pharmac and Exper Therapeutic*. Vol. XXXI, mai 1927.
- AUBERTIN. — *L'Insuline*. 1 vol., 1926 (Doin, éditeur).
- Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1924, T. 57, p. 474 ; T. 58, p. 2.273.
- BLUM et CARLIER. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*. 14 janv. 1927, p. 5.
- BOINET et RAYBAUD. — *Marseille Médical*. 27 avril 1928.
- Bulletin Société Chimie Biolog.* Févr. 1928, p. 322.
- CADE, BOUYSSSET et RIZARD. — *Lyon Méd.* 12 mai 1929.
- CASTEX et SCHTEINGART. — *C. R. des séances de la Soc. Biolog.*, 5 octobre 1928, n° 27, p. 909.
- CAUSSADE et ABEL. — *Soc. Médecine de Nancy*. 20 juillet 1927. *in Presse Méd.*, 1927, p. 1082.
- CHABANIER et DEBERT. — *Presse Médicale*. Juin 1927, n° 44, p. 690.
- CHAMBON. — *L'Insuline*. Thèse, Lyon, 1924.
- CHOAY. — *L'Insuline*. 1926.
- DEBOIS, DEFAUW et HOET. — *C. R. Soc. Biol.*, n° 32, 25 nov. 1927, p. 1420.
- FRANK. — *Klinische Wochenschrift*. T. V., 5 novembre 1926.
- FRANK, NOTHMANN et WAGNER. — *Deutsche Medizin Wochensch.*, 3 déc. 1929 et *Klinische Wochen*, 22 avril 1928.

- FURTH et SCHWARTZ. — *Über die Wirkung des Insulins auf den respiratorischen Gaswechsel.*
- GRAFE. — *Munch Medizin Woch*, 11 février 1927.
- GAVRILLA et CABA. — *C. R. Soc. Biol.*, n° 18, juin 1927, p. 1454.
- HARVIER. — *Paris Médical*, 3 déc. 1927.
- HAZARD. — *Journal Pharmacie et de Chimie*, 16 avril 1929.
- HÉDON. — *Archives Internationales de Physiol.*, 1926, T. 27, p. 254 ; 1927, T. 29, p. 175.
- HÉDON et VERTZAN. — *C. R. Soc. Biolog.*, n° 13, 27 avril 1928, p. 1093.
- HORNUNG Stanislas. — *C. R. Soc. Biolog.*, n° 13, avril 1928, p. 1093, et 1927, T. 98, p. 187.
- JANSEN. — *Munch mediz Woch*, 11 février 1927.
- LÉPINE. — *Le diabète sucré.*
- LÉPINE. — *Le sucre du sang.*
- LEVENT. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 45, juillet 1928, p. 970.
- MERKLEN et WOLF. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, n° 41, 6 janv. 1927, p. 1834.
- MULLER et REINWEIN. — *Arch. für experim. Path. et Pharmacology*, sept. 1927, p. 125 et 212.
- ARNDT MULLER et ELIS. SCHEMANN. — *Klinische Woch*, 26 nov. 1927.
- NEUBAUER. — *Klinische Woch.*, 1927, n° 14.
- Paris Médical*, 16 juin 1928 (MATHIEU). — *L'Insuline cristallisée.*
- Presse Médical*, 1927. *Revue des Journaux*, p. 3 (FRANK, NOTHMANN et WAGNER).
- PRIESEL et WAGNER. — *Klinische Woch*, 1927, n° 19.
- RATHERY. — *Le diabète sucré*, 1922.
- RATHERY. — *Paris Médical*, 24 septembre 1927.

- RATHERY, Mlle LEVINA et Maurice MAXIMIN. — *C. R. Soc. Biol.*,
5 oct. 1928, n° 27, p. 999.
- RATHERY et KOURILSKY. — *Paris Médical*, 1929, T. I, p. 420.
- RATHERY, KOURILSKY et Mlle S. GILBERT. — *C. R. Soc. Biol.*,
T. 99, p. 282.
- RATHERY, MILLAT et KOURILSKY. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 99,
p. 282.
- RATHERY. — *Paris Médical*, 3 décembre 1927.
- REINWEIN et MULLER. — *Munch Medizin Woch*, 21 oct. 1927.
- SAINT-LORRANT. — *Munch. Medizin, Wochensch.*, 11 février
1927.
- SCHWAB. — *Soc. Thérapeut.*, 9 mars 1927 ; *In Presse Médi-*
dicale, p. 444.
- SCHWAB. — *Paris Médical*, n° 28, 13 juillet 1929, p. 49.
- VARELLA, COLLAZO et RUBINO. — *C. R. Soc. Biol.*, n° 31, 9 nov.
1928, p. 1444.
- SAVY et PING. — *Soc. Méd. Hôpitaux de Lyon*, 26 avril 1927.
- TANRET et SIMONET. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, oct. 1927.
- TANRET et SIMONET. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, juin 1928.
- ZUNZ et LA BARRE. — *Bulletin Soc. Chimie Biol.*, févr. 1928,
p. 322 ; *C. R. Soc. Biolog.*, n° 36, janvier 1928, p. 1801 ;
C. R. Soc. Biolog., n° 16, 17 mai 1929, p. 141.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Conceptions modernes sur la patho- génie du diabète sucré. Leur rôle dans la décou- verte du diabète	17
CHAPITRE II. — La guanidine et ses dérivés : Leur action hypoglycémiante	30
I. Constitution de la guanidine et de ses dérivés. Comparaison avec la constitution de l'Insuline	35
II. Action physiologique des guanidines et des di- guanidines polyméthylées	46
III. Recherches anatomo-pathologiques et physiolo- giques. Mécanisme de l'intoxication	61
IV. Mécanisme d'action de la synthaline.....	67
CHAPITRE III. — Résultats cliniques	74
I. En Allemagne	74
II. En France	82
III. Indications et contre-indications	91
IV. Doses employées : schémas préconisés.....	97
CHAPITRE IV. — Observations personnelles	101
Discussion des résultats	135
CONCLUSIONS	145
BIBLIOGRAPHIE	149

